



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 50 082.7

**Anmeldetag:** 25. Oktober 2002

**Anmelder/Inhaber:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,  
Ingelheim/DE  
(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

**Bezeichnung:** Ausgewählte CGRP-Antagonisten, Verfahren  
zu deren Herstellung sowie deren Verwendung  
als Arzneimittel

**IPC:** C 07 D, A 61 K, A 61 P

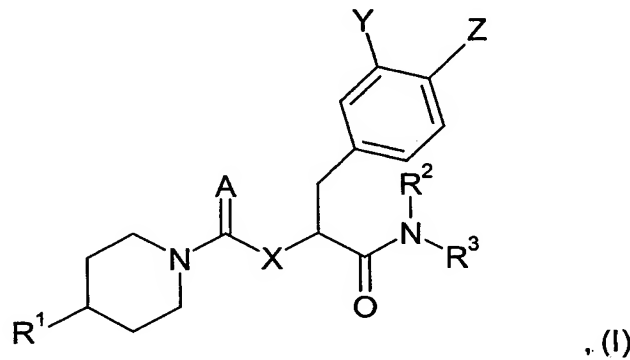
Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. August 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

**Ausgewählte CGRP-Antagonisten, Verfahren zu deren Herstellung  
sowie deren Verwendung als Arzneimittel**

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel



10

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

15

In der obigen allgemeinen Formel (I) bedeuten in einer ersten Ausführungsform

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Phenylsulfonylimino- oder Cyaniminogruppe,

20

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe,

25

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend erwähnten Alkylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 8-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

- 5 R<sup>1</sup> einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaz- oder S,S-Dioxido-thiadiaz-Heterocyclen,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind,

- 10 eine oder zwei Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,

- 15 an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

- 20 wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thienyl-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methylpyrrol- oder Chinolin-Ring, mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierten
- 25 1H-Chinolin-2-on-Ring oder mit einem Imidazol- oder N-Methylimidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Phenylring kondensiert sein können,


- 30 wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-,

Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Difluor-  
methyl-, Trifluormethyl-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkyl-  
amino-, Dialkylamino-, Acetyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-,  
Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrro-  
lidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-,  
(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-,  
Alkanoyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-,  
Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder  
trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden  
sein können,

 R<sup>2</sup> das Wasserstoffatom,

eine Phenylmethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine  
Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkyl-  
amino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetyl-  
amino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-,  
Hexahydro-1H-1-azepinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder  
4-(ω-Hydroxy-C<sub>2-7</sub>-alkyl)-1-piperazinylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

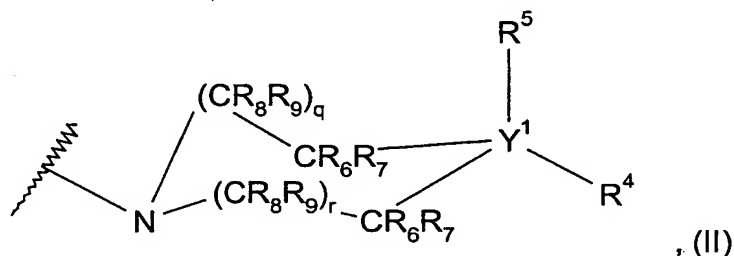
 wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen  
zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch  
Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-,  
Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Methylsulfonyloxy-,  
Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl-,  
Trifluormethylsulfonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder  
Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die  
Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder  
Pyridinylgruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,



wobei die C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe mit einer in R<sup>2</sup> vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R<sup>2</sup> vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring unter Ausbildung eines Ringes verbunden sein kann oder

- 5 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



- 10 in der

Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>5</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

- 15 q und r, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0, 1 oder 2, oder

q und r, wenn Y¹ das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

- 20 R⁴ das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Amino-C<sub>2-7</sub>-alkyl-, Alkylamino-C<sub>2-7</sub>-alkyl-, Dialkylamino-C<sub>2-7</sub>-alkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl- oder Carboxyalkylgruppe,

- 25 oder auch, wenn Y¹ nicht das Stickstoffatom darstellt, die Carboxy-, Aminomethyl-, Alkylaminomethyl- oder Dialkylaminomethylgruppe,

- 30 eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluor-

methyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl-amino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)hydroxyalkyl-,  $\omega$ -(Carboxy)alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluor-methoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonyl-gruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- oder Diazacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidiny-carbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-Alkyl-4-piperidiny-carbonyl- und 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring ein- oder mehrfach durch eine C<sub>1-7</sub>-Alkylgruppe, einfach durch eine Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridiny-carbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylcarbonyl-, Azacycloalkylcarbonyl-, Diazacycloalkylcarbonyl- oder Oxazacycloalkylcarbonylgruppe substituiert sein können,

wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder umfassen und

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Phenyl- und Pyridinyl-

Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkanoyl-,  $\omega$ -(Carboxy)alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

$R^5$  ein Wasserstoffatom,

einen  $C_{1-4}$ -Alkylrest, wobei ein unverzweigter Alkylrest in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1H-1-azepinyl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Alkoxycarbonyl-, die Cyano- oder Aminocarbonylgruppe oder auch, wenn  $Y^1$  ein Stickstoffatom darstellt, ein freies Elektronenpaar,

oder, wenn  $Y^1$  kein Stickstoffatom darstellt, auch das Fluoratom, oder

$R^4$  zusammen mit  $R^5$  und  $Y^1$  einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(Alkyl)- ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der Gruppe  $R^4$  gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

$R^6$  und  $R^7$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe oder auch, wenn  $Y^1$  kein Stickstoffatom darstellt, das Fluoratom und

$R^8$  und  $R^9$ , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder eine

C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können,

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 3 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können,

alle vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

unter den in den vor- und nachstehenden Definitionen genannten Schutzresten die aus der Peptidchemie geläufigen Schutzgruppen zur verstehen sind, insbesondere

eine im Phenylkern gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil,

beispielsweise die Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenyl- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder 3,5-Dimethoxy- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe,

eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

beispielsweise die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, *n*-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, *n*-Butoxycarbonyl-, 1-Methylpropoxycarbonyl-, 2-Methylpropoxycarbonyl- oder *tert.* Butyloxycarbonylgruppe,

die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl- oder 9-Fluorenyl-

methoxycarbonyl-Gruppe oder

die Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe.

- 5 Eine zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, X, Y, Z,  $R^2$  und  $R^3$  wie voranstehend unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

10

$R^1$  einen einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza- oder Thiaza-Heterocyclus bedeutet,



wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind,

15

eine oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolyl-Gruppe substituiert sein können und

20

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

25

wobei die in  $R^1$  enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolylgruppen sowie die benzo-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten

30

gleich oder verschieden sein können,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

- 10 Eine bevorzugte zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen


 A, X, Y, Z, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und

- 15 R<sup>1</sup> einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

20

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

 zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können und

25

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten 1H-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

30

wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-

Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

5

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

10

Eine besonders bevorzugte zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

15

A, X, Y, Z, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und

20

25

R<sup>1</sup> eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

30

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Eine dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

5 A, X, Y, Z und R<sup>1</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und

R<sup>2</sup> das Wasserstoffatom oder

10 eine Phenylmethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,

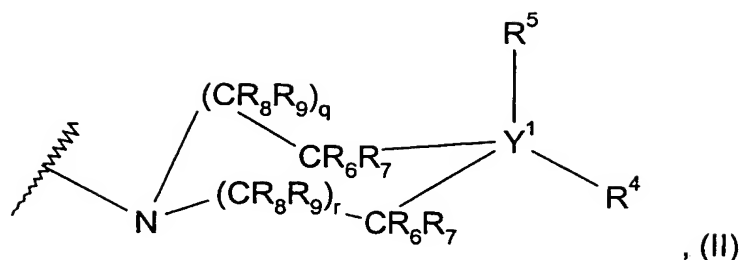
15 wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich  
20 oder verschieden sein können,

R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

25 wobei die C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe mit einer in R<sup>2</sup> vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R<sup>2</sup> vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring unter Ausbildung eines Ringes verbunden sein kann oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel





in der

- 5 Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁵ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,
- q und r die Zahlen 1 oder 2,
- 10 R⁴ das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino oder Dialkylaminogruppe,  
eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,
- 15 eine 5- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,  
wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,
- 20 in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylen-  
gruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann und
- 25 die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,
- 30 R⁵ ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1-3</sub>-Alkylrest oder,

wenn  $Y^1$  ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

5  $R^6$  und  $R^7$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe und

$R^8$  und  $R^9$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellen,

10 wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend  
erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und  
15 die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

bedeuten.

Eine bevorzugte dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den  
20 Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

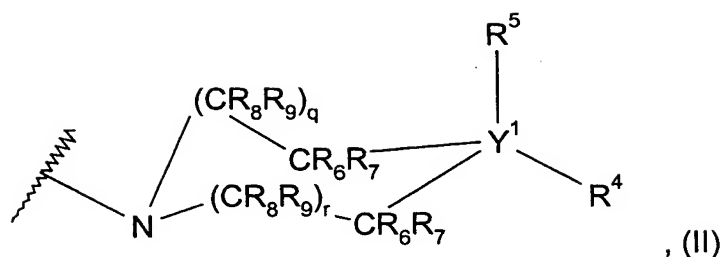
A, X, Y, Z und  $R^1$  wie eingangs erwähnt definiert sind und

25  $R^2$  eine Phenylmethylgruppe oder eine  $C_{2-7}$ -Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert sein kann, oder

30

$R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

5      Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁵ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r die Zahl 1,

10     R⁴ das Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

15     eine Dimethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-1-piperidiny-4-yl-, 4-Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 1-Methyl-1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

20     R⁵ ein Wasserstoffatom oder, wenn Y¹ ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar,

R⁶ und R⁷ jeweils ein Wasserstoffatom und

25     R⁸ und R⁹ jeweils das Wasserstoffatom darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend

30

erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

5 bedeuten,

wobei bei allen voranstehend genannten Ausführungsformen jeweils diejenigen Verbindungen, in denen

10 (i) A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe und

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte  
15 C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe darstellen, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Alkylgruppen unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

20

eine herausragende Bedeutung zukommt und

denjenigen Verbindungen, in denen

25 (ii) A ein Sauerstoffatom,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe und

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellen,  
30 in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Methyl- und Ethylgruppen unter Ausbildung eines 5- bis 6-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

eine besonders herausragende Bedeutung zukommt.

Eine vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen  
5 der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe  
10 substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe  
substituierte Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte  
C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede  
15 Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Alkylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 8-  
gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

20 R<sup>1</sup> einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft  
sind,

25 eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein  
können und

30 wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten  
ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit  
einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten  
1H-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in  $R^1$  enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-  
5 Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

10  $R^2$  das Wasserstoffatom oder

eine Phenylmethylgruppe oder eine  $C_{2-7}$ -Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-,  
15 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,

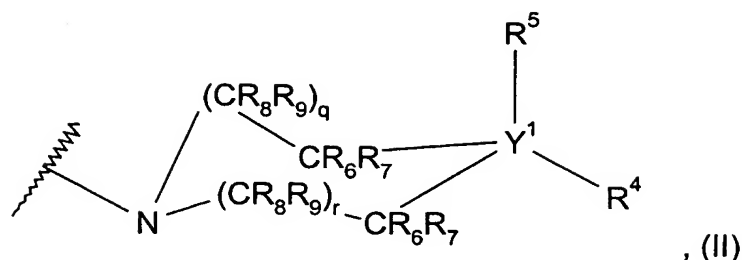
wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-,  
20 Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

25  $R^3$  das Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

wobei die  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe mit einer in  $R^2$  vorhandenen Alkylgruppe oder einem in  $R^2$  vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring unter Ausbildung eines Ringes verbunden sein kann oder

30

$R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

- 5 Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>5</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,
- q und r die Zahlen 1 oder 2,
- 10 R<sup>4</sup> das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe, eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,
- 15 eine 5- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe, wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,
- 20 in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylen-  
gruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,
- 25 die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,
- 30 R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1-3</sub>-Alkylrest oder,

wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

5 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen, bedeuten,

10 wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch  
15 Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Eine bevorzugte vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

20 A ein Sauerstoffatom,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte  
25 C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Alkylgruppen unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

30

R<sup>1</sup> eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-



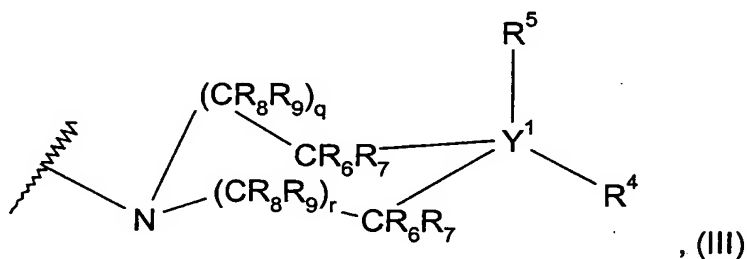
1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-*d*]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-*d*]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

$R^2$  eine Phenylmethylgruppe oder eine  $C_{2-7}$ -Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert sein kann, oder

$R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

$Y^1$  das Kohlenstoffatom oder, wenn  $R^5$  ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

$q$  und  $r$  die Zahl 1,

$R^4$  das Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

5 eine Dimethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-1-piperidiny-4-yl-, 4-Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 1-Methyl-1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

10

$R^5$  ein Wasserstoffatom oder, wenn  $Y^1$  ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar,

$R^6$  und  $R^7$  jeweils ein Wasserstoffatom und

15

$R^8$  und  $R^9$  jeweils das Wasserstoffatom darstellen, bedeuten

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend  
20 erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

25 Eine besonders bevorzugte vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A ein Sauerstoffatom,

30 X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Methyl- und Ethylgruppen unter Ausbildung eines 5- bis 6-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

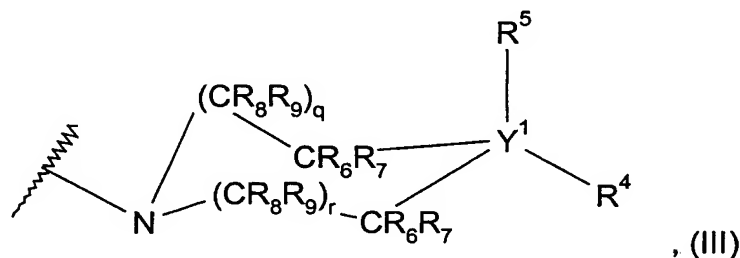
- 5  $R^1$  eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-*d*]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-*d*]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe,

- 15 wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

- 20  $R^2$  eine Phenylmethylgruppe oder eine  $C_{2-7}$ -Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert sein kann, oder

- 25  $R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

$Y^1$  das Kohlenstoffatom oder, wenn  $R^5$  ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

5

q und r die Zahl 1,

$R^4$  das Wasserstoffatom,

10 eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,



15

eine Dimethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-1-piperidiny-4-yl-, 4-Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 1-Methyl-1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

20

$R^5$  ein Wasserstoffatom oder, wenn  $Y^1$  ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar,

$R^6$  und  $R^7$  jeweils ein Wasserstoffatom und



25

$R^8$  und  $R^9$  jeweils das Wasserstoffatom darstellen, bedeuten

30

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) seien beispielsweise folgende genannt:

- (1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-  
ethyl}-amid,
- 5
- (2) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-  
ethyl}-amid,
- 10
- (3) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1'-carbonsäure-[1-  
(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-  
(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-4,4'-bipyridiny-1-yl)-ethyl]-  
amid,
- 15
- (5) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-  
1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- 20
- (6) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-  
(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (7) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-diethyl-  
benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- 25
- (8) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-diethyl-  
benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- 30
- (10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-  
amid,

- (11) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-  
yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- 5
- (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
10 {(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-  
1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- 15
- (15) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(R)-2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-  
ethyl]-amid,
- 20
- (16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (17) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-  
25 (3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-  
amid,
- (18) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(3,4-  
diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- 30
- (19) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-  
(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-  
amid,
- (20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-

[(*R*)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

- 5 (21) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- 10 (22) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (23) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- 15 (24) 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-  
carbonsäure-{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- 20 (25) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-*d*]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-  
carbonsäure-{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- 25 (26) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-*d*]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-  
carbonsäure-{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (27) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- 30 (28) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(29) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[*(R)*-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-  
ethyl]-amid,

5 (30) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[*(R)*-2,1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(31) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[*(R)*-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

10 (32) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[*(R)*-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridiny-1-yl)-  
ethyl]-amid,

15 (33) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[*(R)*-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4,4-difluor-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(34) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[*(R)*-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

20 deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden nach prinzipiell bekannten  
Methoden hergestellt. Die folgenden Verfahren haben sich zur Herstellung der  
25 erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besonders bewährt:

(a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die NH-  
Gruppe bedeutet und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe,  
dass diese Gruppen keine freie Carbonsäurefunktion enthalten:

30

Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel



, (III)

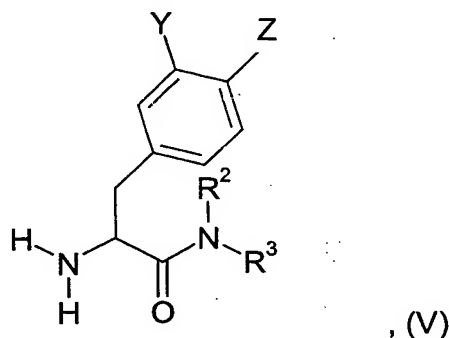


in der  $R^1$  wie eingangs erwähnt definiert ist, mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



in der A wie eingangs erwähnt definiert ist und G eine nucleofuge Gruppe, bevorzugt die Phenoxy-, 1H-Imidazol-1-yl-, 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, Trichlormethoxy- oder die 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-Gruppe bedeutet,

0 und mit primären Aminen der allgemeinen Formel



5 in der  $R^2$  und  $R^3$  wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten.

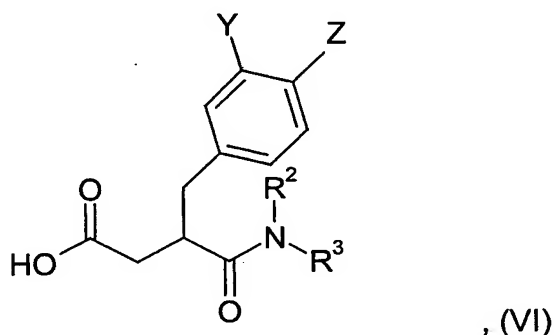
20 Die im Prinzip zweistufigen Reaktionen werden in der Regel als Eintopfverfahren durchgeführt, und zwar bevorzugt in der Weise, dass man in der ersten Stufe eine der beiden Komponenten (III) oder (V) mit äquimolaren Mengen des Kohlensäurederivates der allgemeinen Formel (IV) in einem geeigneten Lösemittel bei tieferer Temperatur zur Reaktion bringt, anschließend wenigstens äquimolare Mengen der anderen Komponente (III) oder (V) zugibt und die Umsetzung bei höherer Temperatur beendet. Die

25 Umsetzungen mit Bis-(trichlormethyl)-carbonat werden bevorzugt in Gegenwart von wenigstens 2 Äquivalenten (bezogen auf Bis-(trichlormethyl)-carbonat) einer tertiären Base, beispielsweise von Triethylamin, N-Ethyldiisopropylamin, Pyridin, 1,5-Diaza-

bicyclo-[4,3,0]-non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-en, durchgeführt. Als Lösungsmittel, die wasserfrei sein sollten, kommen beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon oder Acetonitril in Betracht, bei  
5 Verwendung von Bis-(trichlormethyl)-carbonat als Carbonylkomponente werden wasserfreie Chlorkohlenwasserstoffe, beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, bevorzugt. Die Reaktionstemperaturen liegen für die erste Reaktionsstufe zwischen  $-30^{\circ}\text{C}$  und  $+25^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt  $-5^{\circ}\text{C}$  und  $+10^{\circ}\text{C}$ , für die zweite Reaktionsstufe zwischen  $+15^{\circ}\text{C}$  und der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels,  
10 bevorzugt zwischen  $+20^{\circ}\text{C}$  und  $+70^{\circ}\text{C}$  (Siehe auch: H. A. Staab und W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Band V, S. 53-93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer und R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, S. 1937-1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara und H. Ogura, Tetrahedron Letters  
15 24 (42), 4569-4572 (1983)).

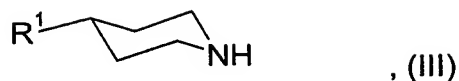
(b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und  $R^1$  bis  $R^3$  wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie  
20 primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



25

in der Y, Z,  $R^2$  und  $R^3$  wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



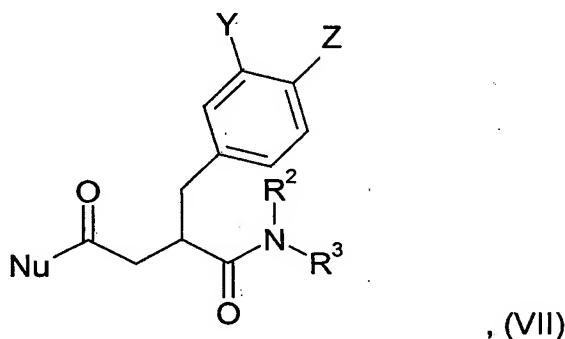
in der R<sup>1</sup> die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt.

5 Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexa-fluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-di-hydro-1,2,3-benzotriazin (HOOBt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungs-  
15 komponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösemitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen –30°C und +30°C, bevorzugt –20°C und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethyldiisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

20 Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das  
25 "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547. (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel (VI) und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird. Die  
30 Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit Aminen erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen -20 und +25°C, bevorzugt 0°C und +25°C.

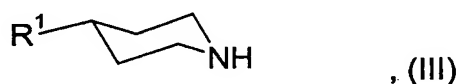
(c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und  $R^2$  und  $R^3$  wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten:

5 Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der Y, Z,  $R^2$  und  $R^3$  wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass  $R^2$   
 10 und  $R^3$  kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten, und Nu eine  
 Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom,  
 eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gege-  
 benenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di-  
 oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die  
 15 Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1H-Imidazol-1-yl-, eine  
 gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte  
 1H-Pyrazol-1-yl-, eine 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3,4-Tetrazol-  
 1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, p-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-,  
 Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyran-yl- oder Pyridin-yl-, eine Dimethyl-  
 20 aminyloxy-, 2(1H)-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyloxy-,  
 1H-Benzo-triazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einem Piperidin der allgemeinen Formel

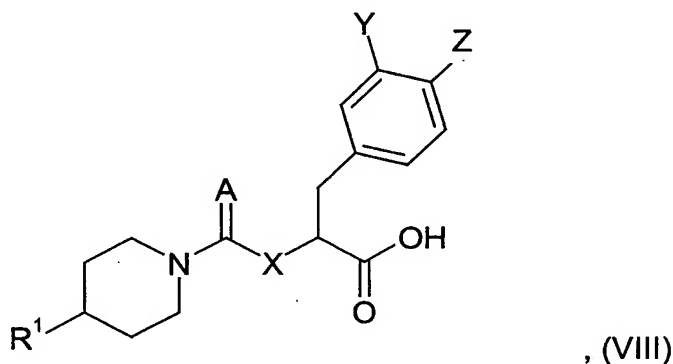


in der  $R^1$  wie eingangs erwähnt definiert ist.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt  
5 -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Tri-  
10 methylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, *N*-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Di-azabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder  
15 -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

(d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind:

20 Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



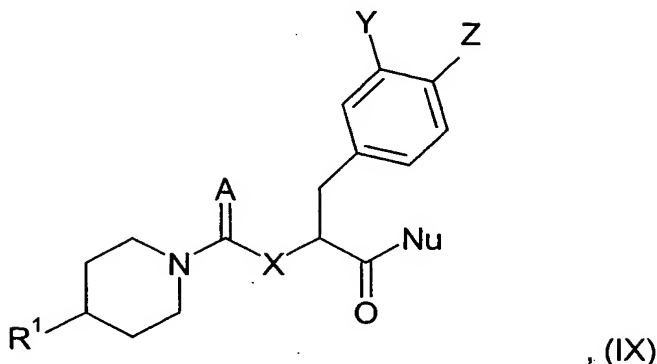
25 in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel  $\text{HNR}^2\text{R}^3$ , in der  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe, dass sie keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten.

Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexa-fluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOOBt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich wird als zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethyldiisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel (VIII) und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit den Aminen der allgemeinen Formel  $\text{HNR}^2\text{R}^3$  erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen -20°C und +25°C, bevorzugt zwischen 0°C und +25°C.

(e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der  $\text{R}^1$  wie eingangs erwähnt definiert ist, mit der Maßgabe, dass kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten ist:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1H-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1H-Pyrazol-1-yl-, eine 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, p-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyran-yl- oder Pyridin-yl-, eine Dimethylaminyloxy-, 2(1H)-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimid-yloxy-, 1H-Benzotriazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einem Amin der allgemeinen Formel  $\text{HNR}^2\text{R}^3$ , in der  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe, dass keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen  $-50^\circ\text{C}$  und  $+120^\circ\text{C}$ , bevorzugt  $-10^\circ\text{C}$  und  $+30^\circ\text{C}$ , und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösungsmitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonat,

z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyldiisopropylamin, *N*-Ethyldicyclohexylamin, 1,4-Di-azabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diaza-bicyclo[5,4,0]undec-7-en, als  
5 Lösungsmittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonat oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

10 Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten ein oder mehrere Chiralitätszentren. Sind beispielsweise zwei Chiralitätszentren vorhanden, dann können die Verbindungen in Form zweier diastereomerer Antipodenpaare auftreten. Die Erfindung umfaßt die einzelnen Isomeren ebenso wie ihre Gemische.

15 Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

20 Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei  
25 Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin oder (*S*)-Brucin, entstehen.

30 Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von



Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie

5 Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver,

10 unter die allgemeine Formel (I) fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (III) erhält man, soweit sie nicht

15 literaturbekannt oder gar käuflich sind, entsprechend den in WO 98/11128 und DE 199 52 146 angegebenen Verfahren. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind käuflich. Verbindungen der allgemeinen Formel (V) lassen sich nach dem Peptidchemiker geläufigen Methoden aus geschützten Phenylalaninen und Aminen der allgemeinen Formel  $\text{HNR}^2\text{R}^3$  herstellen. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen

20 Formel (VI) erhält man beispielsweise durch Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel  $\text{HNR}^2\text{R}^3$  mit 2-(Alkoxycarbonylmethyl)-3-aryl-propansäuren und anschließende hydrolytische Abspaltung der Alkylgruppe. Die erforderlichen 2-(Alkoxycarbonylmethyl)-3-aryl-propansäuren können in Analogie zu literaturbekannten Methoden (David A. Evans, Leester D. Wu, John J. M. Wiener, Jeffrey S. Johnson, David H. B. Ripin und

25 Jason S. Tedrow, J. Org.Chem 64, 6411-6417 [1999]; Saul G. Cohen und Aleksander Milovanovic, J. Am. Chem. Soc. 90, 3495-3502 [1968]; Hiroyuki Kawano, Youichi Ishii, Takao Ikariya, Masahiko Saburi, Sadao Yoshikawa, Yasuzo Uchida und Hidenori Kumobayashi, Tetrahedron Letters 28, 1905-1908 [1987]) hergestellt werden. Carbonsäuren der allgemeinen Formel (VIII) können nach den in der WO 98/11128

30 angegebenen Verfahren aus allgemein zugänglichen Ausgangsmaterialien hergestellt werden.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können, sofern sie geeignete basische Funktionen enthalten, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in

ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, 5 Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die neuen Verbindungen der Formel (I), falls sie Carbonsäurefunktion enthalten, gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit anorganischen oder 10 organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze überführen. Als Basen kommen hierfür beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Äthanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

15 Die vorliegende Erfindung betrifft Racemate, sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nur ein Chiralitätselement besitzen. Die Anmeldung umfasst jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch aktiven Enantiomeren, aus denen sich die 20 erwähnten Racemate zusammensetzen.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren physiologisch verträgliche Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die auf ihre selektiven CGRP-antagonistischen Eigenschaften zurückgehen. Ein weiterer 25 Gegenstand der Erfindung sind diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

Die voranstehend genannten neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute Affinitäten in 30 CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonistische Eigenschaften auf.

Zum Nachweis der Affinität der voranstehend genannten Verbindungen zu humanen

CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

A. Bindungsstudien mit (den humanen CGRP-Rezeptor exprimierenden) SK-N-MC-Zellen

---

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das Medium konfluenten Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 041-04190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, versetzt mit 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 ml "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO<sub>3</sub> 16.2, MgSO<sub>4</sub> 0.8, NaHPO<sub>4</sub> 1.0, CaCl<sub>2</sub> 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH 7.40] werden die Zellen zweimal bei 100 x g zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der Zellzahl werden die Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und für 10 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40), angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin, rezentrifugiert und resuspendiert (1 ml / 1000000 Zellen). Das Homogenat wird bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1:10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. 230 µl des Homogenats werden für 180 Minuten bei Raumtemperatur mit 50 pM <sup>125</sup>I-Iodotyrosyl-Calcitonin-Gen-Related Peptide (Amersham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines Gamma counters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität nach Gegenwart von 1 µM humanem CGRP-alpha während der Inkubation definiert.

Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

Die eingangs erwähnten Verbindungen zeigen in dem beschriebenen Test  $IC_{50}$ -Werte  $\leq 10000$  nM.

## B. CGRP-Antagonismus in SK-N-MC-Zellen

---

5

SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit 250  $\mu$ l Inkubationspuffer (Hanks' HEPES, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) gewaschen und bei 37°C für 15 Minuten vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP (10  $\mu$ l) als Agonist in steigenden Konzentrationen ( $10^{-11}$  bis  $10^{-6}$  M) bzw. zusätzlich von Substanz in 3 bis 4 verschiedenen Konzentrationen wird nochmals 15 Minuten inkubiert.

10

Intrazelluläres cAMP wird anschließend durch Zugabe von 20  $\mu$ l 1M HCl und Zentrifugation (2000 x g, 4°C für 15 Minuten) extrahiert. Die Überstände werden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -20°C gelagert.

15

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmunassay (Fa. Amersham) bestimmt und die  $pA_2$ -Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in dem beschriebenen *in vitro*-Testmodell

20

CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen  $10^{-12}$  bis  $10^{-5}$  M.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz. Weiterhin beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch die folgenden Erkrankungen positiv:

25

Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostridiumtoxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Arthritis), neurogene Entzündungen der oralen Mucosa, entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäß-erweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis. Darüber hinaus zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine

30

lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen.

Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluß verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflusst, wobei sich dieser Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subkutaner Gabe 0.0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0.01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

Sofern die Behandlung mit CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmern in Ergänzung zu einer üblichen Hormonsubstitution erfolgt, empfiehlt sich eine Verringerung der vorstehend angegebenen Dosierungen, wobei die Dosierung dann 1/5 der vorstehend angegebenen Untergrenzen bis zu 1/1 der vorstehend angegebenen Obergrenzen betragen kann.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können entweder alleine oder gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen zur Behandlung von Migräne intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind. Die Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Als Kombinationspartner denkbare Wirkstoffklassen sind z.B. Antiemetica, Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, Antimuscarinika,  $\beta$ -Blocker,  $\alpha$ -Agonisten und  $\alpha$ -Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-Antagonisten, 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten oder andere Antimigränemitteln, die zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser,

Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylen-  
glykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie  
Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie  
Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder  
5 Zäpfchen eingearbeitet werden können.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen  
beispielsweise die nicht-steroidalen Antiphlogistika Acclofenac, Acemetacin, Acetyl-  
salicylsäure, Azathioprin, Diclofenac, Diflunisal, Fenbufen, Fenoprofen, Flurbiprofen,  
10 Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Leflunomid, Lornoxicam, Mefenaminsäure,  
Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulfasalazin, Zomepirac oder deren pharma-  
zeutisch verträgliche Salze sowie Meloxicam und andere selektive COX2-Inhibitoren,  
wie beispielsweise Rofecoxib und Celecoxib, in Betracht.

15 Weiterhin können Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphen-  
hydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Vigabatrin, Timolol, Isomethepten,  
Pizotifen, Botox, Gabapentin, Topiramate, Riboflavin, Montelukast, Lisinopril, Prochlor-  
perazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Metoprolol, Propran-  
olol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat,  
20 Amitriptylin, Lidocain oder Diltiazem und andere 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten wie z.B.  
Almotriptan, Avitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan  
und Zolmitriptan verwendet werden.

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der  
25 üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise  
empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen  
Verbindungen als wertvolle Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschroma-  
30 tographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, bei-  
spielsweise durch Tritiierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch katalytische  
Hydrierung mit Tritium oder Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und  
ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der  
Neurotransmitter-Forschung.

## Experimenteller Teil

Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel Schmelzpunkte, IR-, UV-,  $^1\text{H}$ -  
5 NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden  $R_F$ -Werte  
unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt, Artikel-  
Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox  
ermittelten  $R_F$ -Werte wurden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60  
F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt. Die  
10 bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten  
der jeweiligen Lösungsmittel. Zu chromatographischen Reinigungen wurde Kieselgel  
der Firma Millipore (MATREX<sup>TM</sup>, 35-70my) verwendet. Falls nähere Angaben zur  
Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob  
partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

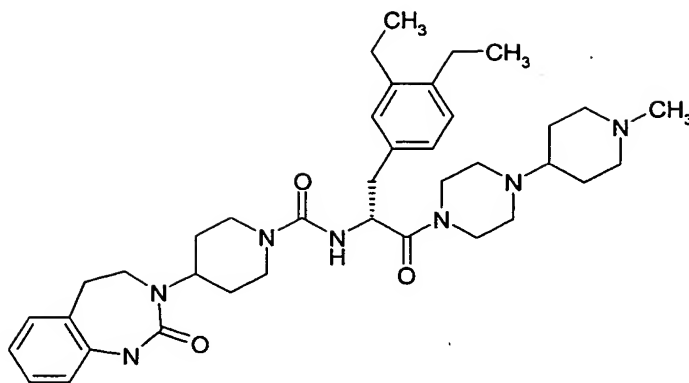
15 In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

AcOH:	Essigsäure
CDT:	1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)
20 DMF:	Dimethylformamid
EtOAc:	Essigsäureethylester
EtOH:	Ethanol
HOBT:	1-Hydroxybenzotriazol-hydrat
MeOH:	Methanol
25 RT:	Raumtemperatur
TBTU:	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat
THF:	Tetrahydrofuran

### Beispiel 1

30 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-  
(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

---



1a) 3,4-Diethylbenzoesäure

5 Zu einer eisgekühlten Lösung von 394.8 g (9.87 mol) NaOH in 3.3 L Wasser wurde 152.8 mL (3.0 mol) Brom langsam zugetropft. Zu dieser Lösung wurde anschließend bei 10°C eine Lösung aus 174 g (0.99 mol) 1-(3,4-Diethyl-phenyl)-ethanon in 400 mL 1,4-Dioxan zugetropft. Es wurde zwei Stunden bei RT nachgerührt, das entstandene Bromoform abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 400 mL Diethylether gewaschen und mit halbkonzentrierter HCl auf pH ~3 gestellt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Petrolether umkristallisiert. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute: 100.0 g (57% der Theorie)

15 ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> 177

1b) 3,4-(Diethyl-phenyl)-methanol

20 Zu der Suspension aus 20.8 g (0.55 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 1.5 L THF wurde bei RT eine Lösung von 90 g (0.51 mol) 3,4-Diethylbenzoesäure in 300 mL THF zugetropft. Die Mischung wurde 30 Minuten bei RT gerührt und 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Unter Eiskühlung wurde vorsichtig 15 ml 20%ige wässrige NaOH und anschließend soviel Wasser zugetropft, bis sich ein körniger Niederschlag bildete. Der Niederschlag wurde abgesaugt, zweimal mit THF gewaschen und die Filtrate unter vermindertem Druck eingengt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines gelben Öles.



Ausbeute: 75.0 g (90% der Theorie)

ESI-MS:  $(M-H)^-$  163

1c) 4-Brommethyl-1,2-diethyl-benzol

5

Zu der Lösung von 81.0 g (0.49 mol) 3,4-(Diethyl-phenyl)-methanol in 500 mL Diethylether wurde unter Eiskühlung 16.1 mL (0.17 mol) Phosphortribromid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei 30°C gerührt, vorsichtig auf Eis gegossen, durch Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung neutralisiert und erschöpfend mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Diethyletherextrakte wurden getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhielt 104.0 g (92%) eines Öles, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

EI-MS:  $M^+$  226/228 (Br)

15

1d) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*-methyl-propionsäureamid

In einem Dreihalskolben wurde unter Stickstoff und Eiskühlung 500 mL THF mit 250 mL einer 1-molaren Lösung von Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid (250 mmol) und 15.4 g (64.1 mmol) (1*S*,2*S*)-Pseudoephedrin-glycinamid-Hydrat versetzt. Die Mischung wurde 1.5 Stunden bei 0°C gerührt, langsam mit 15.4 g (67.1 mmol) 4-Brommethyl-1,2-diethylbenzol, gelöst in 10 mL THF, versetzt und 2 Stunden bei 0°C nachgerührt. Unter Eiskühlung wurden 10 mL Wasser und 6 mL halbkonzentrierte HCl zugetropft, weitere 20 Minuten gerührt und mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung alkalisch gestellt. Das Reaktionsgemisch wurde erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wurde über Kieselgel gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines Feststoffes.

30

Ausbeute: 7.4 g (31% der Theorie )

ESI-MS:  $(M+H)^+$  369

1e) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure

Eine Mischung aus 7.8 g (21.2 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-*N*-methyl-propionsäureamid, 50 mL Wasser und 50 mL 1,4-Dioxan wurde 7 Tage unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde  
5 unter vermindertem Druck eingeeengt, der verbleibende Rückstand mit EtOH verrührt und abgesaugt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Ausbeute: 4.0 g (85% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 222; (M-H)<sup>-</sup> 220

10 R<sub>f</sub> = 0.25 (Fließmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Cyclohexan/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 70/15/15/2)

1f) (*R*)-2-*tert*.-Butoxycarbonylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure

15 Eine Mischung aus 4.0 g (18.1 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure, 4.2 g (39.2 mmol) Natriumcarbonat, 100 mL Wasser und 25 mL THF wurde unter Eiskühlung mit 5.0 g (22.2 mmol) Di-*tert*.-butyldicarbonat, gelöst in 25 mL THF, versetzt. Es wurde 30 Minuten unter Eiskühlung und 3 Stunden bei RT nachgerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wiederholt mit  
20 Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 15%iger wässriger K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert, die vereinigten wässrigen Phasen mit 1-molarer KHSO<sub>4</sub>-Lösung sauer gestellt und erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines farblosen Öles.

25

Ausbeute: 4.9 g (84% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 320

R<sub>f</sub> = 0.33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Cyclohexan/ konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 70/15/15/2)

30 1g) {(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbaminsäure-*tert*.-butylester

Eine Mischung aus 4.9 g (15.25 mmol) (*R*)-2-*tert*.-Butoxycarbonylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure, 5.3 g (16.5 mmol) TBTU, 2.1 g (15.23 mmol) HOBt, 17 mL

*N*-Ethyldiisopropylamin, 15 mL DMF und 150 mL THF wurde 30 Minuten bei RT gerührt, mit 6.2 g (19.9 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin versetzt und weitere 4 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, der verbleibende Rückstand mit 15%iger wässriger  $K_2CO_3$ -Lösung versetzt und dreimal mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $MgSO_4$  getrocknet, eingeeengt und der verbleibende Rückstand über Kieselgel gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines blassgelben Öles.

Ausbeute: 5.0 g (67% der Theorie)

10 EI-MS:  $M^+$  486

$R_f$  = 0.56 (Fließmittel:  $CH_2Cl_2/MeOH/Cyclohexan/konz.$  wässriges  $NH_3$  = 70/15/15/2)

15 1h) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propan-1-on

Eine Mischung aus 5.0 g (10.27 mmol) {(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbaminsäure-*tert.*-butylester, 100 mL  $CH_2Cl_2$  und 20 mL Trifluoressigsäure wurde 1.5 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand mit 15%iger wässriger  $K_2CO_3$ -Lösung versetzt und erschöpfend mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines hellgelben Öles.

25 Ausbeute: 3.6 g (91% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  387

$R_f$  = 0.22 (Fließmittel:  $CH_2Cl_2/MeOH/Cyclohexan/konz.$  wässriges  $NH_3$  = 70/15/15/2)

30 1i) 1-[3,4-Diethyl-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-*D*-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

Zu der eisgekühlten Mischung aus 75 mL THF und 0.80 g (4.63 mmol) CDT wurde 1.70 g (4.39 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin

zin-1-yl]-propan-1-on, gelöst in 25 mL THF, langsam zugetropft. Danach wurde 30 Minuten im Eisbad und weitere 45 Minuten bei RT gerührt, ehe die Lösung von 1.1 g (4.48 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]-diazepin-2-on in 20 mL DMF zugegeben und 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand mit 50 mL 15%iger wässriger K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und erschöpfend mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, eingeeengt und über Kieselgel aufgereinigt. Die Kristallisation erfolgte aus Aceton. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form einer kristallinen Festsubstanz.

10

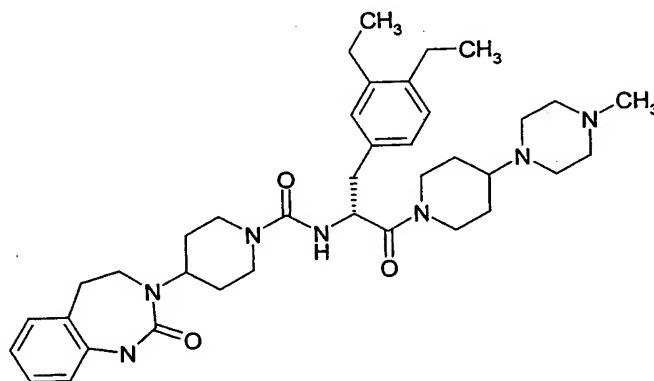
Ausbeute: 1.2 g (42% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 658

R<sub>f</sub> = 0.28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Cyclohexan/ konz. wässriges NH<sub>3</sub>= 70/15/15/2)

## 15 Beispiel 2

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid



20

2a) ((R)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-carbaminsäure-*tert.*-butylester

25 Zu einer Mischung aus 3.7 g (11.52 mmol) (R)-2-*tert.*-Butoxycarbonylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure, 3.9 g (12 mmol) TBTU, 1.7 g (12 mmol) HOBt und 2.2 g (11.6 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin in 100 mL THF wurden 4.2 mL

*N*-Ethyldiisopropylamin zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, der verbleibende Rückstand mit wässriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines blassgelben Öles.

Ausbeute: 5.5 g (97% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.5 (Alox, Fliessmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 30/1)

10 2b) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-on

Eine Mischung aus 5.4 g (11.1 mmol) {(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbaminsäure-*tert*.-butylester, 100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 20 mL Trifluoressigsäure wurde 4 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung getropft, 10 Minuten nachgerührt, die organische Phase anschließend abgetrennt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines hellgelben Öles.

20

Ausbeute: 4.2 g (98% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.54 (Alox, Fliessmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 19/1)

25 2c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

Zu der eisgekühlten Mischung aus 150 mL THF und 1.9 g (11.2 mmol) CDT wurden 4.1 g (10.61 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-on, gelöst in 50 mL THF, langsam zugetropft. Danach wurde 30 Minuten im Eisbad und weitere 45 Minuten bei RT gerührt, ehe die Lösung von 2.7 g (11 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on in 20 mL DMF zugegeben und 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand mit wässriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung

versetzt und erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, eingeeengt und über Aluminiumoxid aufgereinigt. Die Kristallisation erfolgte aus Aceton. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form einer kristallinen Festsubstanz.

5

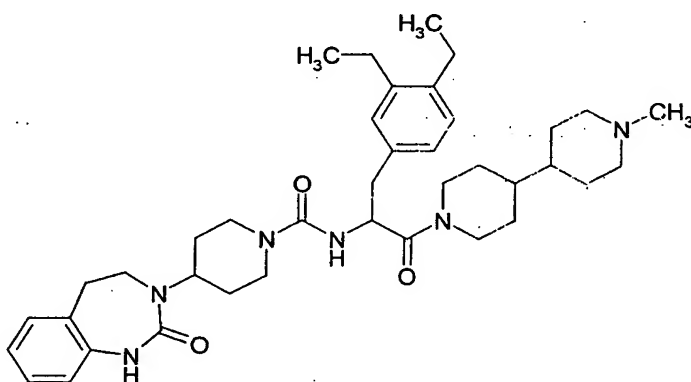
Ausbeute: 4.2 g (60% der Theorie)

$R_f$  = 0.32 (Alox, Fließmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 30/1$ )

### Beispiel 3

10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



15

### 3a) 2-Acetylamino-2-(3,4-diethyl-benzyl)-malonsäurediethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu 200 mL absolutem EtOH portionenweise 8.14 g (354 mmol) Natrium gegeben und bis zum vollständigem Auflösen nachgerührt. Zu dieser Lösung wurden dann 76.9 g (354 mmol) 2-Acetylaminomalonensäure-diethylester, wobei das gebildete Natriumsalz ausfiel. Nach Zugabe von 150 mL 1,4-Dioxan wurde zu dieser Suspension eine Lösung von 80 g (352 mmol) 4-Brommethyl-1,2-diethylbenzol in 500 mL 1,4-Dioxan zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 2 Stunden bei 50°C gehalten und anschließend über Nacht bei RT nachgerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der ölige Rückstand mit Wasser versetzt, wobei das Produkt in Form weißer Kristalle anfiel. Diese wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und ohne weitere Reinigung umgesetzt.

$R_f =$  0.35 (Fluessmittel: Petrolether/EtOAc = 2/1)

3b) (R,S)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure

5

Das in Beispiel 3a) beschriebene Rohprodukt wurde in 250 mL AcOH gelöst und mit 250 mL konz. HCl und 150 mL Wasser versetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt, die Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, der Rückstand in EtOH aufgenommen, der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen.

10

Ausbeute: 45 g (57% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  222

$R_f =$  0.35 (Fluessmittel: EtOAc/MeOH/AcOH = 90/10/3)

15

3c) 2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäuremethylester

41 g (159 mmol) (R,S)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure wurden mit 300 mL HCl-gesättigtem MeOH versetzt und über Nacht bei RT stehen gelassen, wobei das gewünschte Hydrochlorid ausfiel. Man erwärmte auf 50°C, wobei HCl entwich und das Produkt wieder in Lösung ging. Die Lösung wurde im Vakuum auf 1/3 des ursprünglichen Volumens eingeengt, das ausgefallene Produkt mit Diethylether verrührt, abgesaugt und zweimal mit Diethylether nachgewaschen. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

25

Ausbeute: 42 g (97% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  236

$R_f =$  0.7 (Fluessmittel: MeOH)

3d) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäuremethylester

30

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 10.5 g (44.6 mmol) 2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäuremethylester in 250 mL THF wurden 7.4 g (45 mmol)

CDT gegeben und weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 10.9 g (44.6 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on, wobei die Reaktionslösung weitere 20 Minuten bei dieser Temperatur gehalten wurde, ehe für 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt wurde. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aufgenommen, erschöpfend mit Diethylether/EtOAc (1:1) extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

10

Ausbeute: quantitativ

R<sub>f</sub> = 0.6 (Fließmittel: EtOAc/Petrolether = 6/4)

3e) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure

15

26 g des in 3d) beschriebenen Rohproduktes wurden in 200 mL EtOH gelöst, mit 2.3 g (55 mmol) LiOH versetzt und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit Diethylether extrahiert, mit Zitronensäurelösung angesäuert und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels ohne weitere Reinigung umgesetzt.

20

Ausbeute: 19 g (75% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.1 (Fließmittel: EtOAc/Petrolether 6/4)

25

3f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

30 Zu einer Lösung von 500 mg (1.02 mmol) von 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure in 50 mL THF wurden 0.3 mL Triethylamin, 323 mg (1.01 mmol) TBTU, 155 mg (1.01 mmol) HOBt und 184 mg (1.01 mmol) Methyl-[4,4']bipiperidinyl gegeben, 4 Stunden bei RT und 2 Stunden bei 40°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, der



Rückstand mit 40 mL gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verrührt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, zweimal mit Wasser nachgewaschen und mit EtOH verrieben. Die ausgefallene weiße Substanz wurde abgesaugt und zweimal mit Diethylether gewaschen.

5

Ausbeute: 420 mg (63% der Theorie)

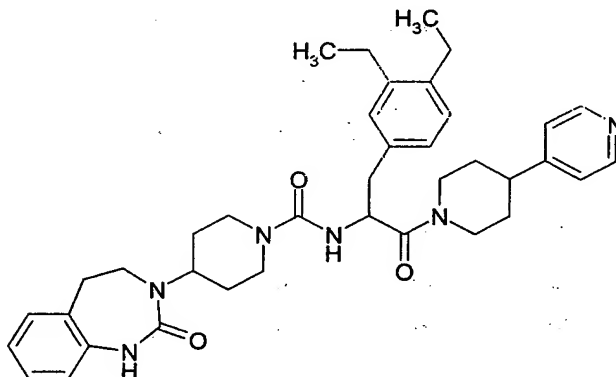
ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  657

$R_f$  = 0.45 (Fließmittel: MeOH)

10 Beispiel 4

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amid

---



15

Analog Beispiel 3f) wurde aus 500 mg (1.02 mmol) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propion-säure und 164 mg (1.01 mmol) 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[4,4']bipyridinyl das Produkt erhalten.

20

Ausbeute: 270 mg (42% der Theorie)

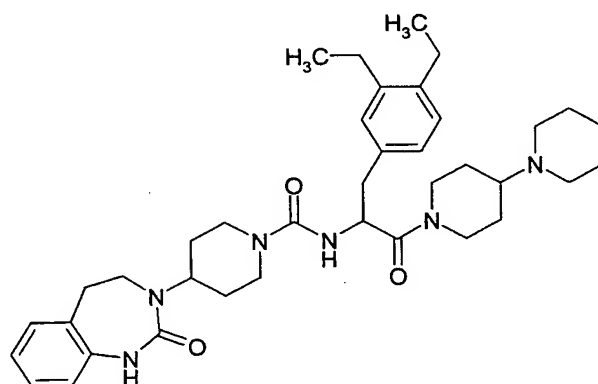
ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  637

$R_f$  = 0.55 (Fließmittel: MeOH)

25 Beispiel 5

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

---



5

Analog Beispiel 3f) wurden aus 500 mg (1.02 mmol) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propion-säure und 170 mg (1.01 mmol) [1,4']-Bipiperidiny das Produkt erhalten.

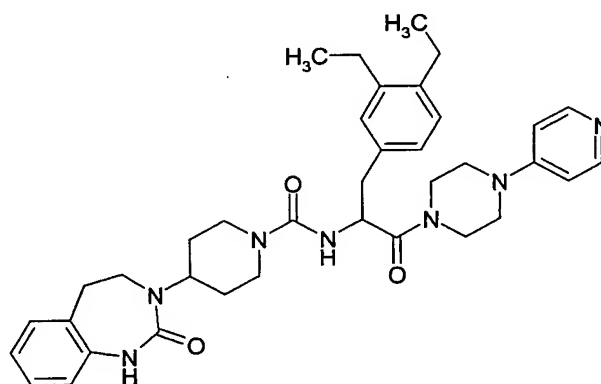
10 Ausbeute: 240 mg (37% der Theorie)  
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 643  
R<sub>f</sub> = 0.55 (Fließmittel: MeOH)

Beispiel 6

15

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid

---



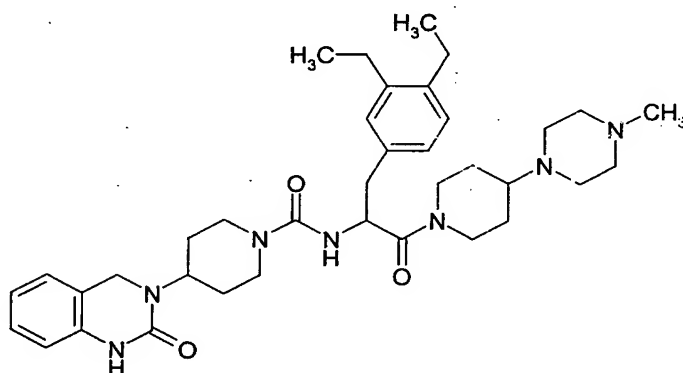
Analog Beispiel 3f) wurden aus 500 mg (1.02 mmol) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und 165 mg (1.01 mmol) 1-Pyridin-4-yl-piperazin das Produkt erhalten.

- 5 Ausbeute: 370 mg (57% der Theorie)  
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 638  
R<sub>f</sub> = 0.45 (Fließmittel: MeOH)

### Beispiel 7

10

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



15

7a) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäuremethylester

20 Zu einer eisgekühlten Lösung von 2.95 g (12.54 mmol) 2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäuremethylester in 200 mL THF wurden 3.3 mL *N*-Ethyl-diisopropyl-amin und 2.06 g (12.6 mmol) CDT gegeben und weitere 90 Minuten bei 0-10°C nachgerührt. Dann wurden 20 mL DMF zugegeben, weitere 30 Minuten nachgerührt, 2.91 g (12.6 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on zugegeben und die Suspension für 10 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum  
25 eingeeengt, mit halbgesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt, mit EtOAc erschöpfend extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 6.0 g (97% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.8 (Fluessmittel: EtOAc/MeOH/AcOH = 30/10/1)

- 5 7b) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure

Das in 7a) beschriebene Rohprodukt (6 g, 11.84 mmol) wurde in 120 mL MeOH vorgelegt, mit 40 mL 1M wässriger NaOH (40 mmol) versetzt und 5 Stunden unter  
10 Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 150 mL Wasser und 40 mL 1M HCl versetzt, erschöpfend mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Diisopropylether verrieben und abgesaugt.

15

Ausbeute: 3.5 g (62% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 479

R<sub>f</sub> = 0.5 (Fluessmittel: Petrolether/EtOAc/AcOH = 70/30/3)

- 20 7c) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-diethylbenzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

Zu einer Lösung von 500 mg (1.05 mmol) 23-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure in 100 mL THF  
25 wurden 336 mg (1.05 mmol) TBTU, 161 mg (1.05 mmol) HOBt, 0.75 mL Triethylamin und 192 mg (1.05 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin gegeben, 4h bei RT und 2 Stunden bei 40°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 40 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und  
30 Lösungsmittels wurde das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Kieselgel, MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 100/3).

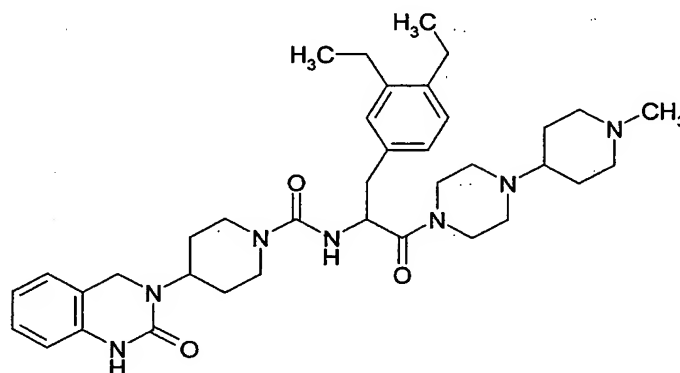
Ausbeute: 350 mg (52% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 644

R<sub>f</sub> = 0.3 (Fließmittel: MeOH/ konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 100/3)

### Beispiel 8

- 5 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
- 



- 10 Zu einer Lösung von 500 mg (1.05 mmol) 23-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure in 100 mL THF wurden 336 mg (1.05 mmol) TBTU, 161 mg (1.05 mmol) HOBt, 1.02 mL Triethylamin und 326 mg (1.05 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin (eingesetzt als Tris-Hydrochlorid) gegeben, 4 Stunden bei RT und 2 Stunden bei 40°C gerührt. Das
- 15 Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 40 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verrührt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, in MeOH aufgenommen und über Kieselgel (Fließmittel: MeOH) chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden eingengt, der Rückstand mit Diethylether verrieben, abgesaugt, zweimal mit Diethylether nachgewaschen und getrocknet.

20

Ausbeute: 120 mg (18% der Theorie)

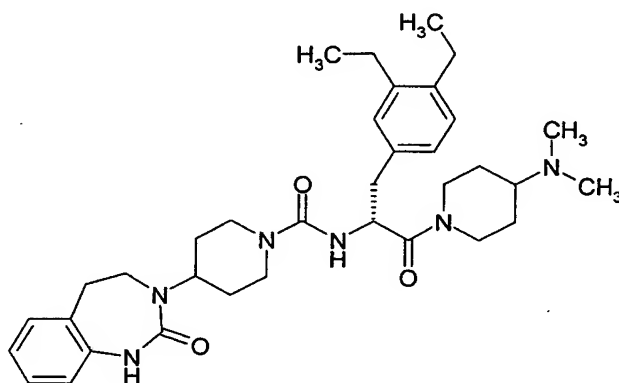
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 644

R<sub>f</sub> = 0.35 (Fließmittel: MeOH/ konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 100/3)

### 25 Beispiel 9

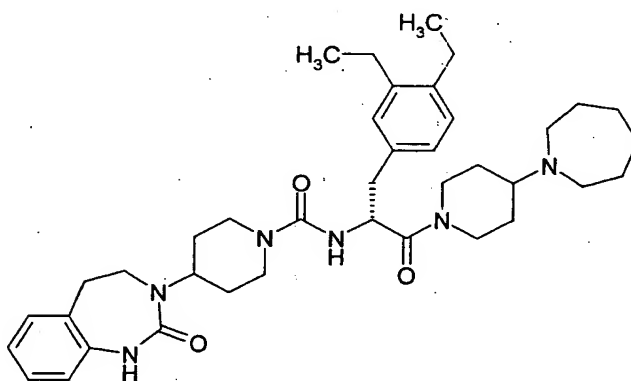
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-

(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



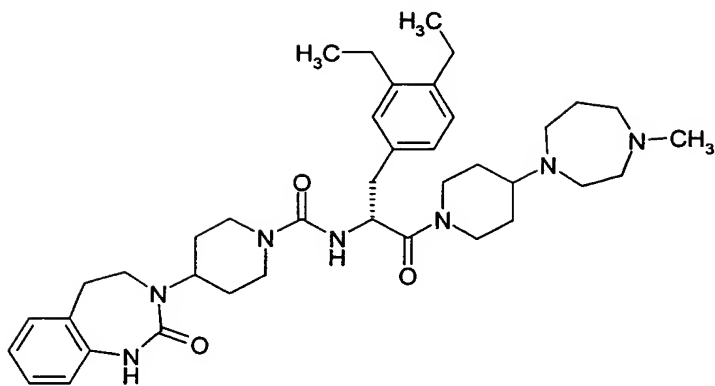
# 5 Beispiel 10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid



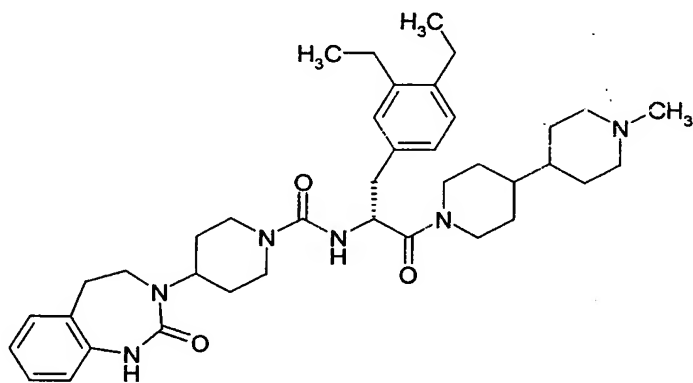
# Beispiel 11

15 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid



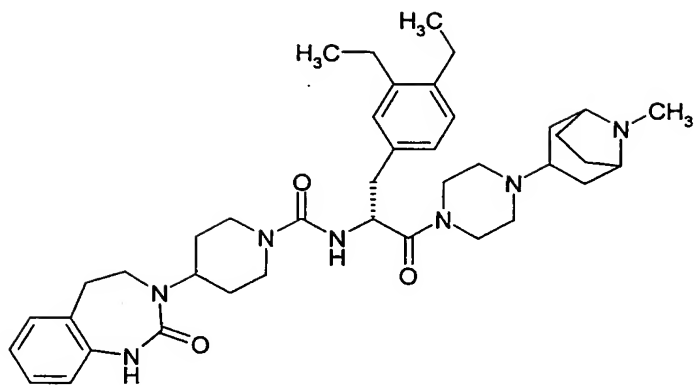
### Beispiel 12

- 5 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



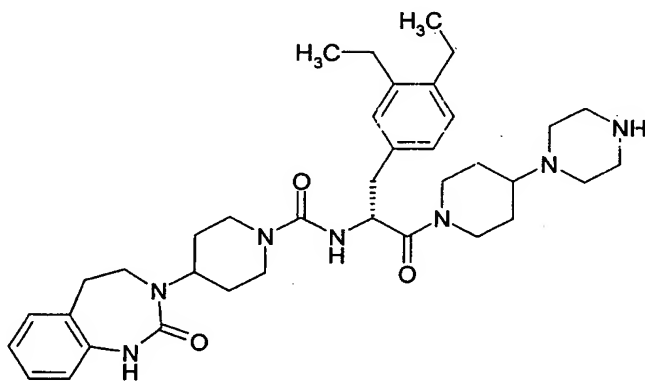
### Beispiel 13

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid



#### Beispiel 14

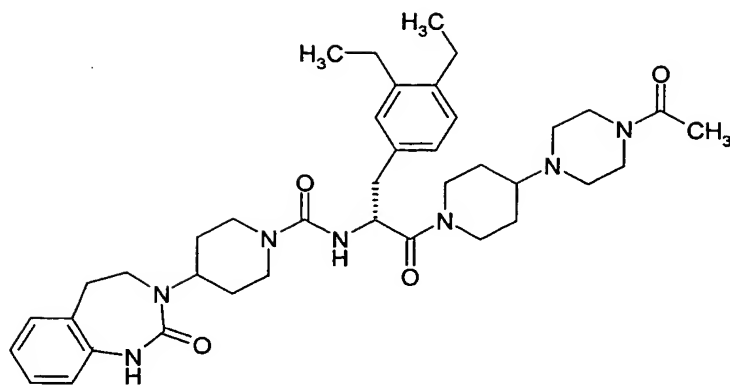
5 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-amid



#### 10 Beispiel 15

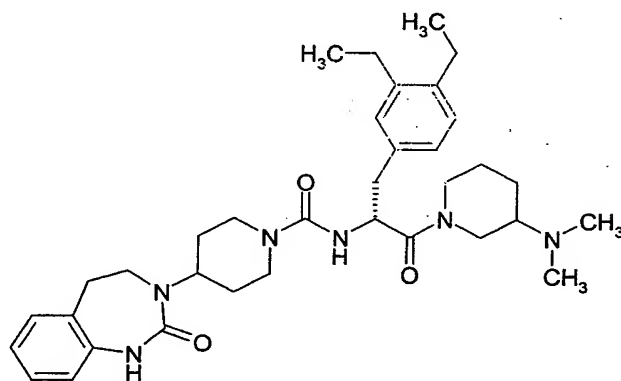
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid





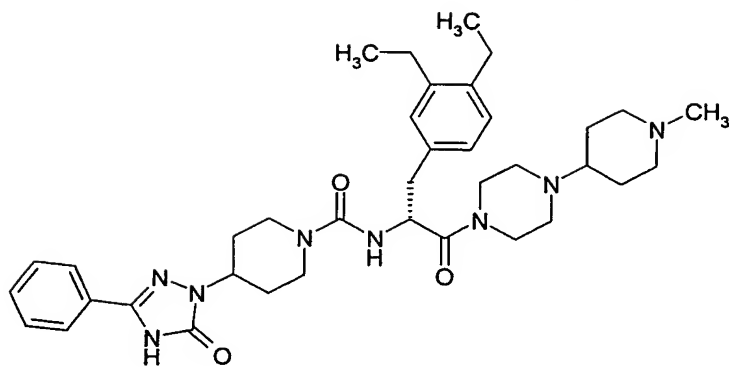
### Beispiel 16

- 5 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



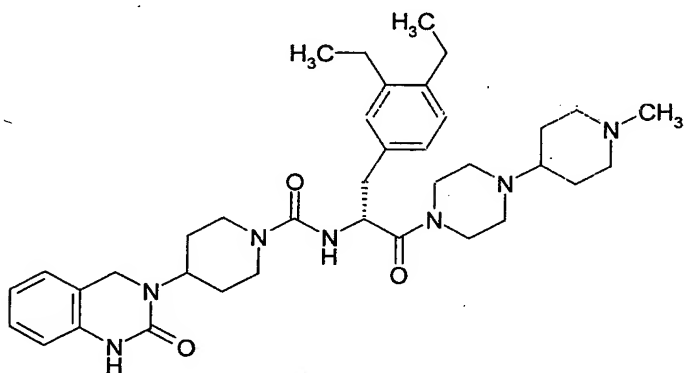
### Beispiel 17

- 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid



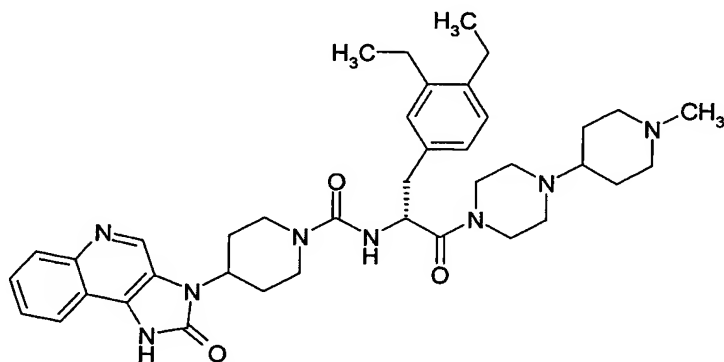
### Beispiel 18

5 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid



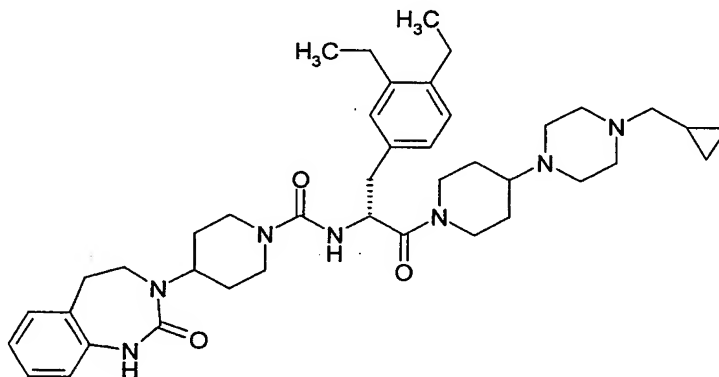
### Beispiel 19

4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid



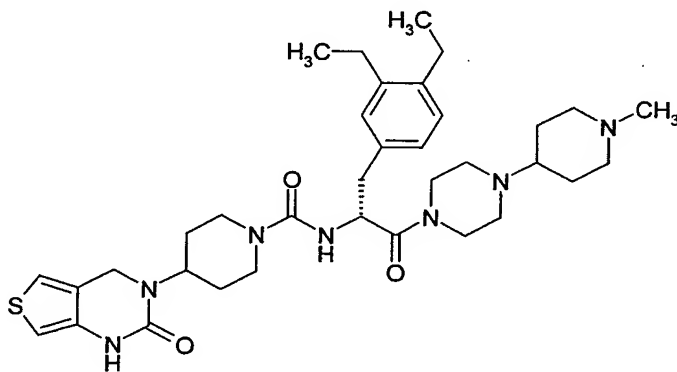
Beispiel 20

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-  
5 (4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



10 Beispiel 21

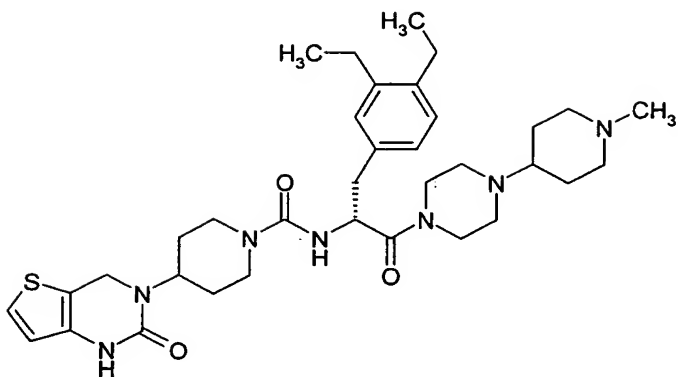
4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(  
(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid



15

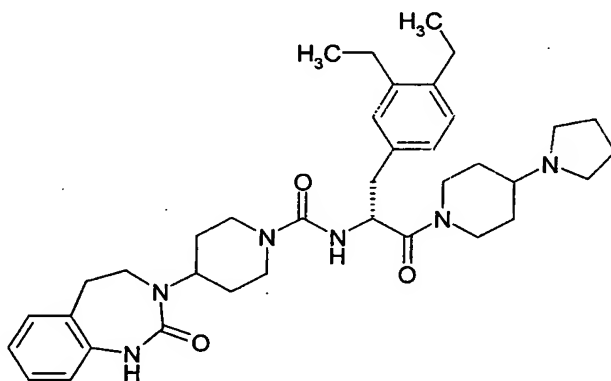
Beispiel 22

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(  
20 (3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid



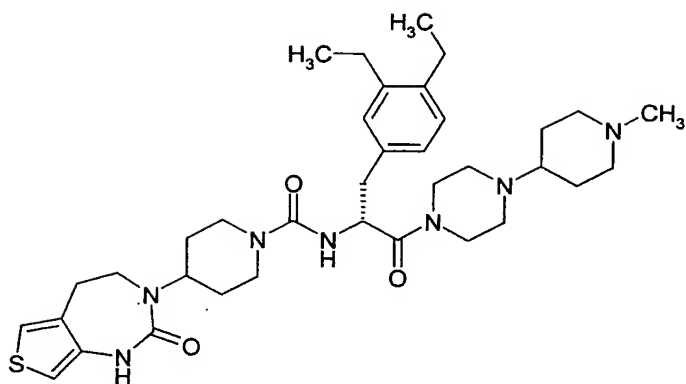
### Beispiel 23

5 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid



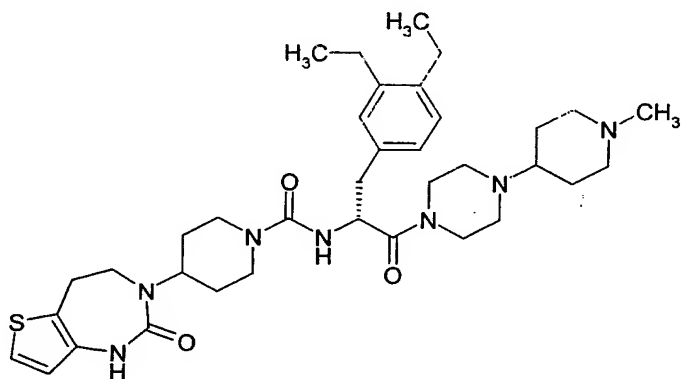
### 10 Beispiel 24

4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid



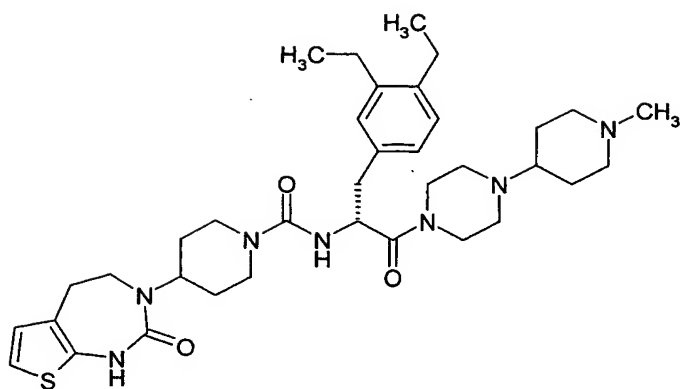
### Beispiel 25

5 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
 10 {((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-  
 amid



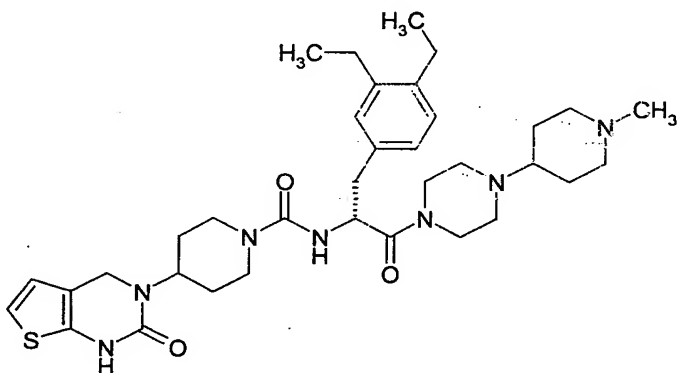
### Beispiel 26

15 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
 {(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-  
 amid



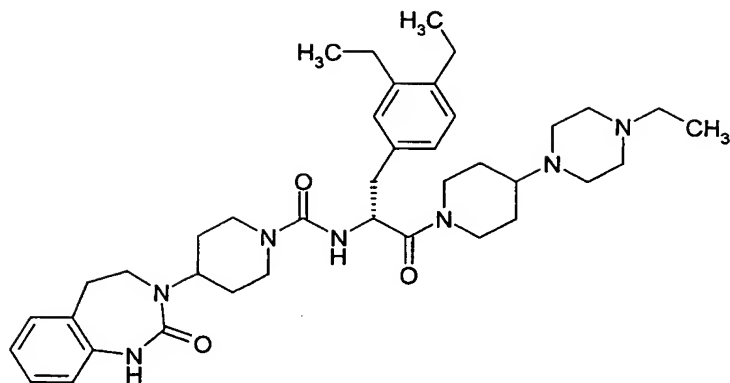
### Beispiel 27

5 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



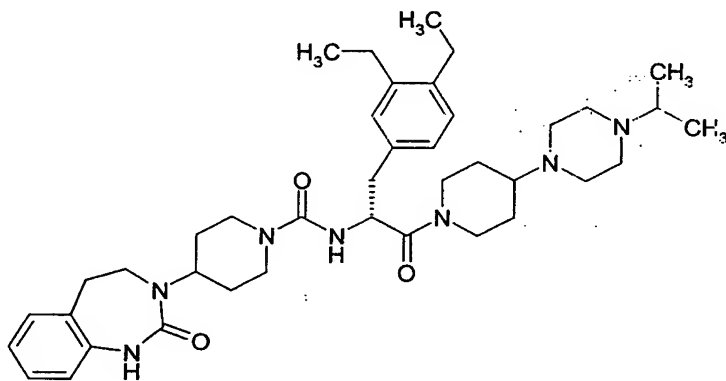
### 10 Beispiel 28

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



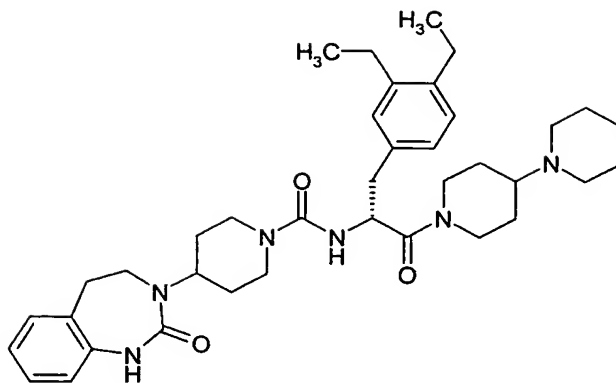
### Beispiel 29

5 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid



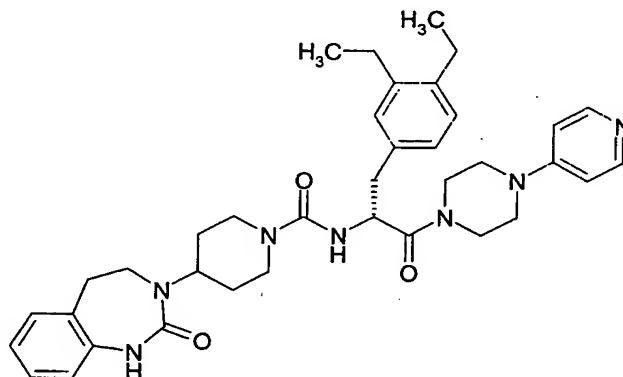
### Beispiel 30

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



### Beispiel 31

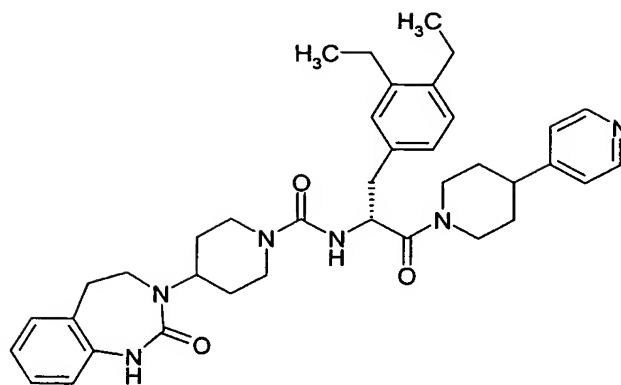
5 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid



### 10 Beispiel 32

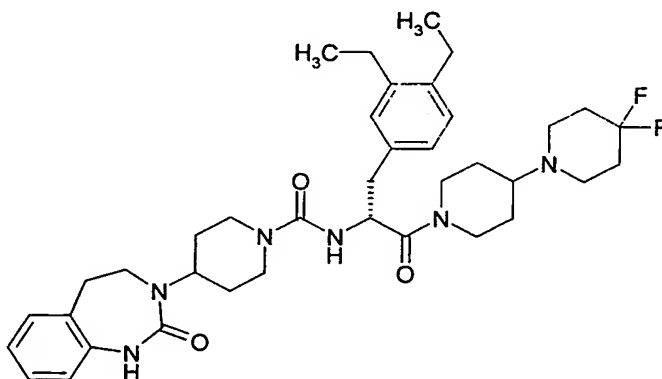
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amid





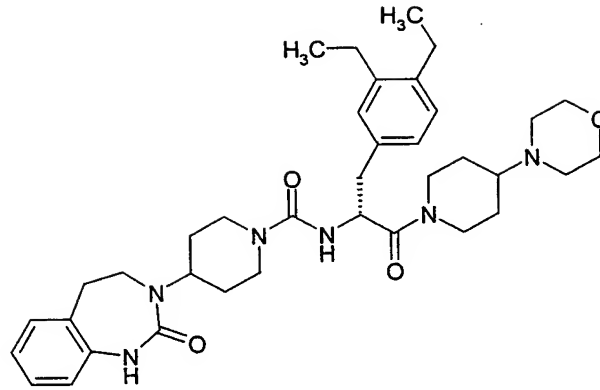
### Beispiel 33

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4,4-difluor-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



### Beispiel 34

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel (I) enthalten:

#### Beispiel I

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

---

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatinekapseln	<u>50.0 mg</u>
	71.0 mg

#### Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

#### Beispiel II

Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

---

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Benzalkoniumchlorid	0.002	mg
Dinatriumedetat	0.0075	mg
5 Wasser gereinigt ad	15.0	µl

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

10

Beispiel III



Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

---

15 Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1	g
Natriumchlorid	0.18	g
Benzalkoniumchlorid	0.002	g
20 Wasser gereinigt ad	20.0	ml

Herstellungsverfahren:



Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

25 Beispiel IV

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

---

Zusammensetzung:

30 1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Lecithin	0.1	%
Treibgas ad	50.0	µl

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

5 Beispiel V

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

---

Zusammensetzung:

10	Wirkstoff	1.0	mg
	Natriumchlorid	0.9	mg
	Benzalkoniumchlorid	0.025	mg
	Dinatriumedetat	0.05	mg
	Wasser gereinigt ad	0.1	ml

15

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

20 Beispiel VI

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

---

Zusammensetzung:

25	Wirksubstanz	5	mg
	Glucose	250	mg
	Human-Serum-Albumin	10	mg
	Glykofurol	250	mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	5	ml

30

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl. auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

### Beispiel VII

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

---

5

#### Zusammensetzung:

Wirksubstanz	100 mg
Monokaliumdihydrogenphosphat = $\text{KH}_2\text{PO}_4$	12 mg
Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
10 Natriumchlorid	180 mg
Human-Serum-Albumin	50 mg
Polysorbat 80	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

#### 15 Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

20

### Beispiel VIII

 Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

---

#### 25 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannit	300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	2 ml

30

#### Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials

abfüllen; gefriertrocknen.

Lösungsmittel für Lyophilisat:

	Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
5	Mannit	200 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

- Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; in Ampullen  
10 abfüllen.

Beispiel IX

Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

---

15

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	20 mg
	Lactose	120 mg
	Maisstärke	40 mg
20	Magnesiumstearat	2 mg
	Povidon K 25	18 mg

Herstellung:

- Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung  
25 von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse  
abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel X

30 Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

---

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	20 mg
	Maisstärke	80 mg

Kieselsäure, hochdispers	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

Herstellung:

- 5    Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Größe 3 abfüllen.

Beispiel XI

10

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

---

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	50 mg
15    Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Herstellung:

- 20    Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgießen.

Beispiel XII



Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 mL

---

25

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannitol	50 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
30    Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

Herstellung:

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen;

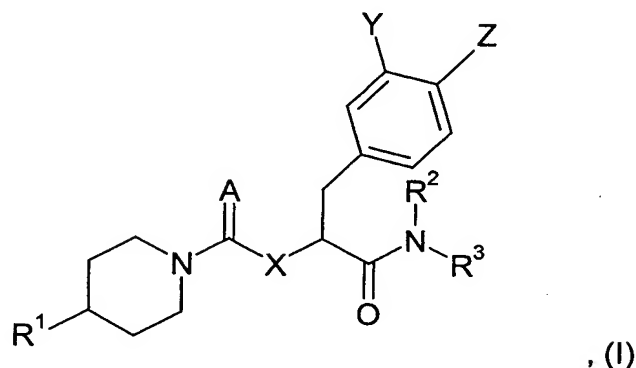
unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.



## Pat ntsprüche

### 1. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel

5



in der

10 A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Phenylsulfonylimino- oder Cyaniminogruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe,

15

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

20 wobei die voranstehend erwähnten Alkylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 8-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

R¹ einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaz- oder S,S-Dioxido-thiadiaz-Heterocyclen,

25

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,

5

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppen substituiert sein können, wobei die

10

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thienyl-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methylpyrrol- oder Chinolin-Ring; mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierten

15

1H-Chinolin-2-on-Ring oder mit einem Imidazol- oder N-Methylimidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Phenylring kondensiert sein können,

20

wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden

25

30

sein können,

$R^2$  das Wasserstoffatom,

5 eine Phenylmethylgruppe oder eine  $C_{2-7}$ -Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetyl-  
amino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-,  
Hexahydro-1*H*-1-azepinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder  
10 4-( $\omega$ -Hydroxy- $C_{2-7}$ -alkyl)-1-piperazinylgruppe substituiert sein kann,

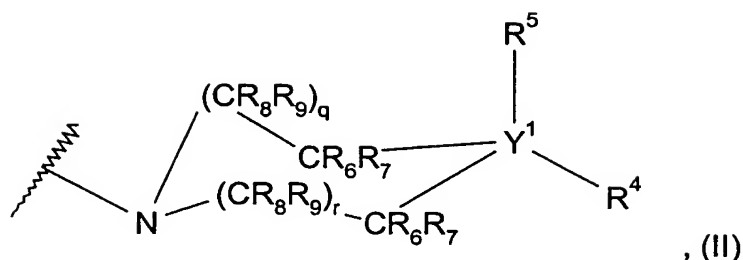
eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen  
15 zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch  
Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-,  
Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Methylsulfonyloxy-,  
Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl-,  
Trifluormethylsulfonyl-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder  
20 Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die  
Substituenten gleich oder verschieden sein können,

$R^3$  das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder  
Pyridinylgruppe substituierte  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

25 wobei die  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe mit einer in  $R^2$  vorhandenen Alkylgruppe oder einem in  
 $R^2$  vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring unter Ausbildung eines Ringes verbunden  
sein kann oder

30  $R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der  
allgemeinen Formel



in der

5 Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁵ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0, 1 oder 2, oder

10 q und r, wenn Y¹ das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R⁴ das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Amino-C<sub>2-7</sub>-alkyl-, Alkylamino-C<sub>2-7</sub>-alkyl-, Dialkylamino-C<sub>2-7</sub>-alkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonyl-aminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, oder Carboxyalkylgruppe,

oder auch, wenn Y¹ nicht das Stickstoffatom darstellt, die Carboxy-, Aminomethyl-, Alkylaminomethyl- oder Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl-amino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkanoyl-, ω-(Dialkylamino)alkanoyl-, ω-(Dialkylamino)alkyl-, ω-(Dialkylamino)hydroxyalkyl-, ω-(Carboxy)alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- oder Diazacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidinyldicarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinyldicarbonylgruppe,

5

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

10

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

15

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-Alkyl-4-piperidinyldicarbonyl- und 4-Alkyl-1-piperazinyldicarbonylgruppe im Ring ein- oder mehrfach durch eine C<sub>1-7</sub>-Alkylgruppe, einfach durch eine Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinyldicarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxydicarbonylalkyl-, Alkoxydicarbonyl-, Aminodicarbonyl-, Alkylaminodicarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkyldicarbonyl-, Azacycloalkyldicarbonyl-, Diazacycloalkyldicarbonyl- oder Oxazacycloalkyldicarbonylgruppe substituiert sein können,

20

25

wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder umfassen und

30

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminodicarbonyl-, Aminodicarbonylamino-, Aminocarbo-nylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxydicarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxydicarbonylalkyl-, Alkanoyl-, ω-(Dialkylamino)alkanoyl-, ω-(Carboxy)-alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluor-methylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubsti-

tuiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom,

5

einen C<sub>1-4</sub>-Alkylrest, wobei ein unverzweigter Alkylrest in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1H-1-azepinyl-Gruppe substituiert sein kann,

10

eine Alkoxycarbonyl-, die Cyano- oder Aminocarbonylgruppe oder auch, wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom darstellt, ein freies Elektronenpaar,

oder, wenn Y<sup>1</sup> kein Stickstoffatom darstellt, auch das Fluoratom, oder

15

R<sup>4</sup> zusammen mit R<sup>5</sup> und Y<sup>1</sup> einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(Alkyl)- ersetzt sein kann,

20

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der Gruppe R<sup>4</sup> gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,



R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder auch, wenn Y<sup>1</sup> kein Stickstoffatom darstellt, das Fluoratom und

25

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup>, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen,

30 wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können,

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 3 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können und

- 5 alle vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können;

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate,  
10 deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, X, Y, Z, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind und

15

R<sup>1</sup> einen einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza- oder Thiaza-Heterocyclus bedeutet,

20

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

25

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolyl-Gruppe substituiert sein können und

30

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten 1H-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolylgruppen sowie die

benzo-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, X, Y, Z, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind und

R<sup>1</sup> einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit



einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

5 wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,  
10 vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend  
15 erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

20 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

25 A, X, Y, Z, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind und

R<sup>1</sup> eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-  
30 1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-*d*]1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-*d*]1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-

1-yl-gruppe bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

5

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

10

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

15

A, X, Y, Z und  $R^1$  wie in Anspruch 1 definiert sind und

$R^2$  das Wasserstoffatom oder

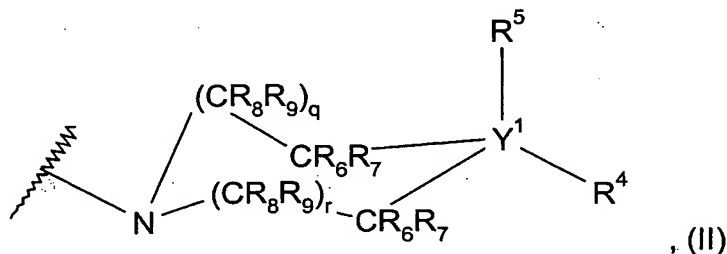
20 eine Phenylmethylgruppe oder eine  $C_{2-7}$ -Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,

25 wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-  
30 amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

$R^3$  das Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

wobei die C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe mit einer in R<sup>2</sup> vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R<sup>2</sup> vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring unter Ausbildung eines Ringes verbunden sein kann oder

- 5 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



10 in der

Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>5</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

15 q und r die Zahlen 1 oder 2,

R⁴ das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe,

20 eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

25 wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann und

30

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1-3</sub>-Alkylrest oder,

wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

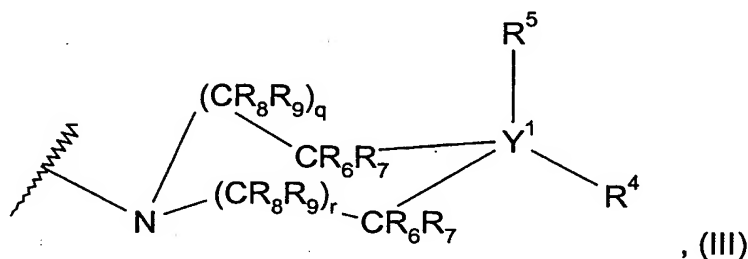
A, X, Y, Z und R<sup>1</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind und

R<sup>2</sup> eine Phenylmethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,

C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann, oder

5 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

10

Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>5</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r die Zahl 1,

15

R<sup>4</sup> das Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

20

eine Dimethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-1-piperidinyl-4-yl-, 4-Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 1-Methyl-1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

25

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder, wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar,

30

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils ein Wasserstoffatom und

$R^8$  und  $R^9$  jeweils das Wasserstoffatom darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe substituierte Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend erwähnten Alkylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 8-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

$R^1$  einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können und

5 wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten 1H-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

10 wobei die in  $R^1$  enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein  
15 können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

$R^2$  das Wasserstoffatom oder

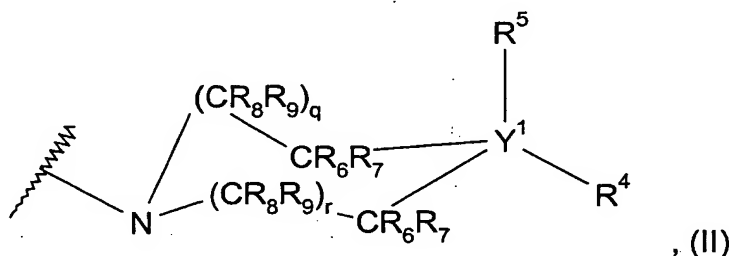
20 eine Phenylmethylgruppe oder eine  $C_{2-7}$ -Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,

25 wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluormethoxy-,  
30 Trifluormethoxy-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

$R^3$  das Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

wobei die C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe mit einer in R<sup>2</sup> vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R<sup>2</sup> vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring unter Ausbildung eines Ringes verbunden sein kann oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>5</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r die Zahlen 1 oder 2,

R<sup>4</sup> das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine 5- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylen-



gruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1-3</sub>-Alkylrest oder,

wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen, bedeuten,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7

Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A ein Sauerstoffatom,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte

C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Alkylgruppen unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

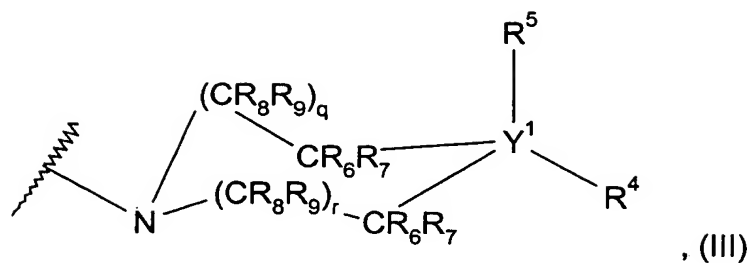
R<sup>1</sup> eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-*d*]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-*d*]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

R<sup>2</sup> eine Phenylmethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann, oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

5 Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁵ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r die Zahl 1,

10 R⁴ das Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

15 eine Dimethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-1-piperidinyl-4-yl-, 4-Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 1-Methyl-1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

20 R⁵ ein Wasserstoffatom oder, wenn Y¹ ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar,

R⁶ und R⁷ jeweils ein Wasserstoffatom und

25 R⁸ und R⁹ jeweils das Wasserstoffatom darstellen, bedeuten

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend

30

erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

5 deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A ein Sauerstoffatom,

10

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluor-  
15 atomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Methyl- und Ethylgruppen unter Ausbildung eines 5- bis 6-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

20 R<sup>1</sup> eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe,  
25

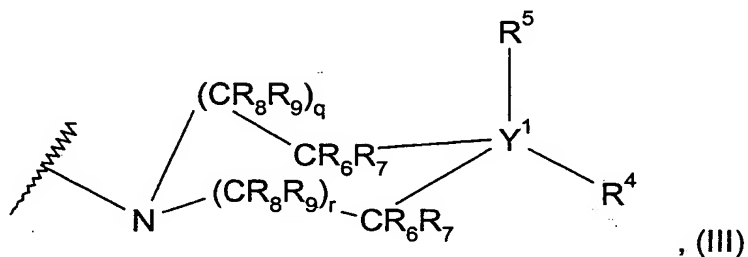
30 wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

R<sup>2</sup> eine Phenylmethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine

Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,  
C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert  
sein kann, oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der  
allgemeinen Formel



in der

Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>5</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das  
Stickstoffatom,

q und r die Zahl 1,

R⁴ das Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder  
Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Dimethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-,  
1-Methyl-1-piperidinyl-4-yl-, 4-Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopro-  
pylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-pipera-  
zin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 1-Methyl-  
1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder, wenn Y¹ ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies

Elektronenpaar,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils ein Wasserstoffatom und

5 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils das Wasserstoffatom darstellen, bedeuten

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend  
10 erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

15

10. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1:

(1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
20 {(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(2) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

25

(3) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

30

(4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-4,4'-bipyridiny-1-yl)-ethyl]-amid,

(5) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

- (6) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- 5 (7) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (8) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- 10 (9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
15 [(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (11) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
20 {(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- 25 (13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
30 [(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (15) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

- (16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- 5 (17) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- 10 (18) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (19) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- 15 (20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- 20 (21) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (22) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- 25 (23) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- 30 (24) 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,



- (25) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\text{-}1\text{-}(3,4\text{-diethyl-benzyl})\text{-}2\text{-}[4\text{-}(1\text{-methyl-piperidin-4-yl})\text{-piperazin-1-yl}]\text{-}2\text{-oxo-ethyl}\}$ -amid,
- 5 (26) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\text{-}1\text{-}(3,4\text{-diethyl-benzyl})\text{-}2\text{-}[4\text{-}(1\text{-methyl-piperidin-4-yl})\text{-piperazin-1-yl}]\text{-}2\text{-oxo-ethyl}\}$ -amid,
- 10 (27) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\text{-}1\text{-}(3,4\text{-diethyl-benzyl})\text{-}2\text{-}[4\text{-}(1\text{-methyl-piperidin-4-yl})\text{-piperazin-1-yl}]\text{-}2\text{-oxo-ethyl}\}$ -amid,
- 15 (28) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\text{-}1\text{-}(3,4\text{-diethyl-benzyl})\text{-}2\text{-}[4\text{-}(4\text{-ethyl-piperazin-1-yl})\text{-piperidin-1-yl}]\text{-}2\text{-oxo-ethyl}\}$ -amid,
- 20 (29) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\text{-}1\text{-}(3,4\text{-diethyl-benzyl})\text{-}2\text{-}[4\text{-}(4\text{-isopropyl-piperazin-1-yl})\text{-piperidin-1-yl}]\text{-}2\text{-oxo-ethyl}\}$ -amid,
- 25 (30) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $[(R)\text{-}2\text{-}1,4'\text{-bipiperidiny-1'-yl-}1\text{-}(3,4\text{-diethyl-benzyl})\text{-}2\text{-oxo-ethyl}]\text{-amid}$ ,
- (31) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $[(R)\text{-}1\text{-}(3,4\text{-diethyl-benzyl})\text{-}2\text{-oxo-}2\text{-}(4\text{-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl})\text{-ethyl}]\text{-amid}$ ,
- 30 (32) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $[(R)\text{-}1\text{-}(3,4\text{-diethyl-benzyl})\text{-}2\text{-oxo-}2\text{-}(3,4,5,6\text{-tetrahydro-}2H\text{-}4,4'\text{-bipyridiny-1-yl})\text{-ethyl}]\text{-amid}$ ,
- (33) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $[(R)\text{-}1\text{-}(3,4\text{-diethyl-benzyl})\text{-}2\text{-}(4,4\text{-difluor-}1,4'\text{-bipiperidiny-1'-yl})\text{-}2\text{-oxo-ethyl}]\text{-amid}$ ,
- (34) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-

[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

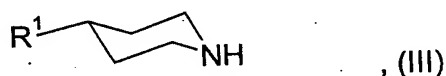
- 5 11. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.
12. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 11 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
- 10 13. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz.
- 15 14. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM).
- 20 15. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, von Morphintoleranz, von Clostridiumtoxin-bedingten Durchfallerkrankungen, von Erkrankungen der Haut, insbesondere von thermischen und strahlungsbedingten Schäden inklusive Sonnenbrand, von entzündlichen Erkrankungen wie insbesondere entzündlicher Gelenkerkrankungen wie Arthritis, von neurogenen Entzündungen der
- 25 oralen Mucosa, von entzündlichen Lungenerkrankungen, von allergischer Rhinitis, von Asthma, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gefäßdurchblutung, wie insbesondere Schock oder Sepsis, einhergeht, zur Linderung von Schmerzzuständen im allgemeinen oder zu
- 30 präventiven oder akut therapeutischen Beeinflussung der durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachten Symptomatik von Hitzewallungen menopausaler, östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten.
16. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 12, dadurch

gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

- 5 17. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass

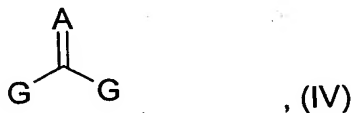
- (a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die NH-Gruppe bedeutet und  $R^1$  bis  $R^3$  wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass  
10 diese Gruppen keine freie Carbonsäurefunktion enthalten:

Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel



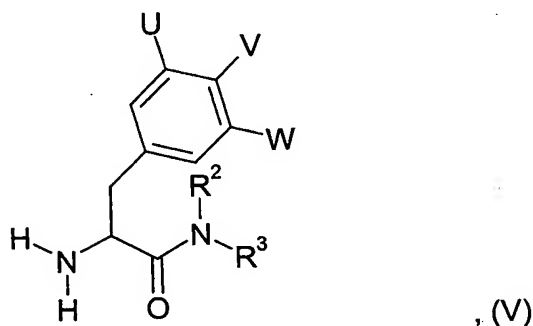
15

in der  $R^1$  wie in Anspruch 1 definiert ist, mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



in der A wie in Anspruch 1 definiert ist und G eine nucleofuge Gruppe bedeutet,

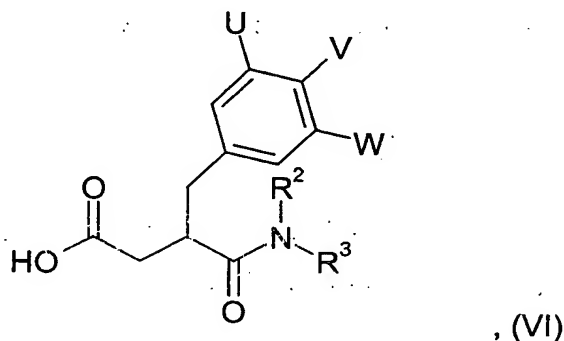
und mit primären Aminen der allgemeinen Formel



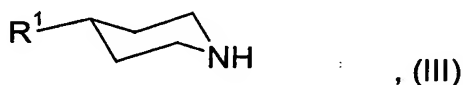
in der U, V, W, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten, oder

- 5 (b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist:

- 10 Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



- 15 in der U, V, W, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Piperidin der allgemeinen Formel

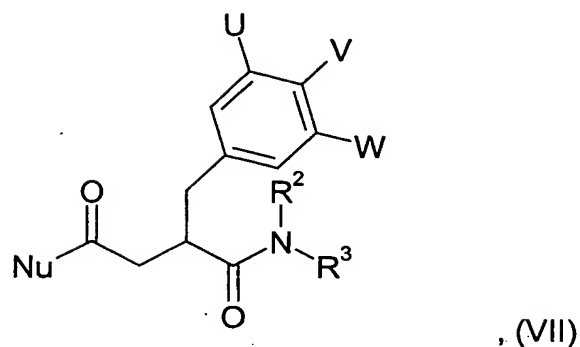


in der R<sup>1</sup> wie in Anspruch 1 definiert ist, oder

20

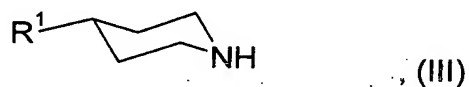
- (c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten ist:

- 25 Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der U, V und W wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten, und Nu eine Austrittsgruppe bedeutet,

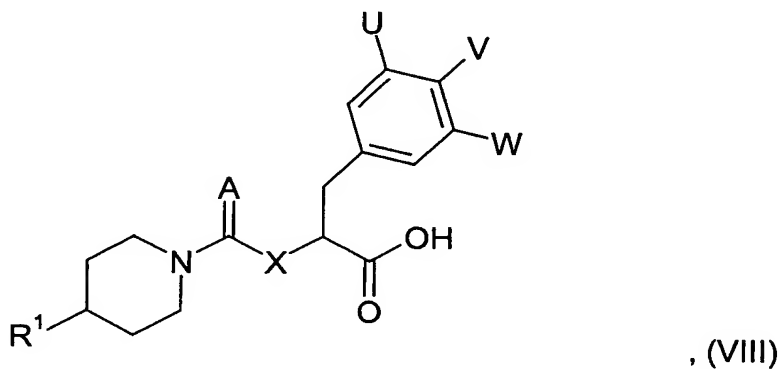
mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



in der R<sup>1</sup> wie in Anspruch 1 definiert ist, oder

(d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel

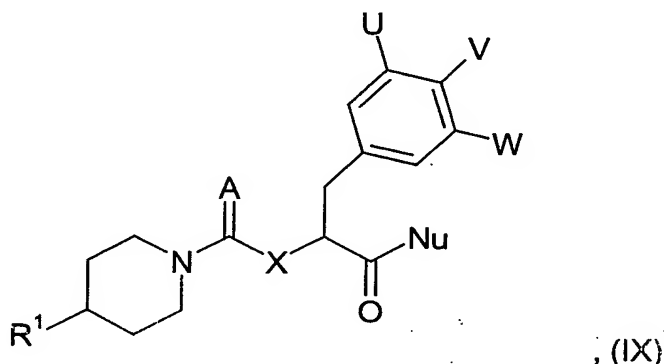


in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, in der R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe,

dass keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist, oder

- (e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der  $R^1$  wie in Anspruch 1 definiert ist, mit der Maßgabe, dass kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten ist:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe bedeutet,

- mit einem Amin der allgemeinen Formel  $HNR^2R^3$ , in dem  $R^2$  und  $R^3$  wie in Anspruch 1 sind, mit der Maßgabe, dass keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist, und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gegebenenfalls verwendete Präcurserfunktionen in einer so erhaltenen Verbindung abgewandelt werden und/oder

- gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt

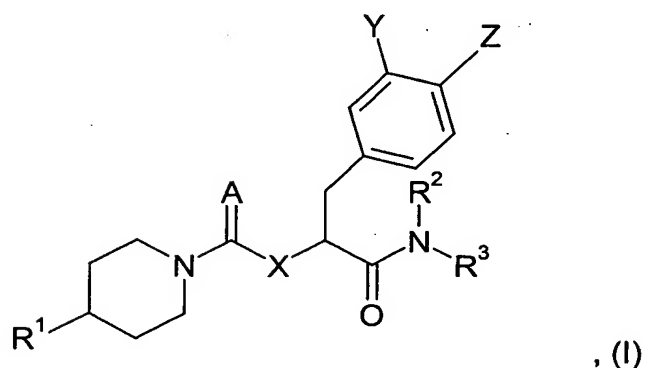
wird.



## Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen

5 Formel



in der A, X, Y, Z und R¹ bis R³ wie in Anspruch 1 definiert sind,

10

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer

15 Herstellung.



## DECLARATION

I, Jane Roberta Mann, B.A., a Translator, of Frank B. Dehn & Co., 59 St Aldates, Oxford OX1 1ST, England, do declare that I have a competent knowledge of the English and German languages and that the document that is annexed hereto is a true and accurate translation of the German text of the U.S. Provisional Application Serial No. 60/426,167 filed November 14, 2002.

I further declare that all statements made of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true.

I acknowledge that wilful false statements and the like are punishable by fine or imprisonment, or both [18 U.S.C. 1001] and may jeopardize the validity of the application or any patent issuing therefrom.

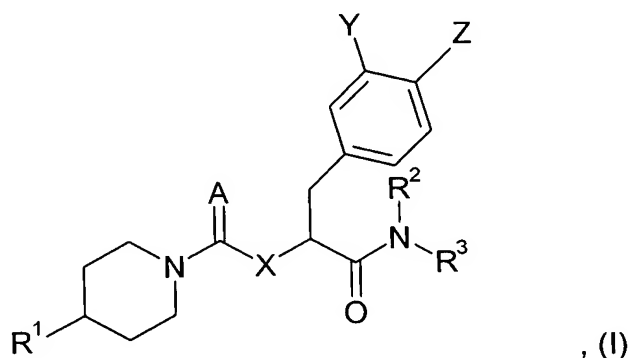
A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Jane Mann", is written over a horizontal line.

Signed this 12th day of September, 2003

**Selected CGRP antagonists, processes for preparing them  
and their use as pharmaceutical compositions**

---

The present invention relates to CGRP antagonists of general formula



the tautomers, diastereomers, enantiomers, hydrates, mixtures thereof and the salts thereof as well as the hydrates of the salts, particularly the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids, pharmaceutical compositions containing these compounds, the use thereof and processes for the preparation thereof.

In the above general formula (I) in a first embodiment

A denotes an oxygen or sulphur atom, a phenylsulphonylimino or cyanoimino group,

X denotes an oxygen or sulphur atom, an imino group optionally substituted by a C<sub>1-6</sub>-alkyl group or a methylene group optionally substituted by a C<sub>1-6</sub>-alkyl group,

Y and Z independently of one another each denote a straight-chain or branched C<sub>1-6</sub>-alkyl group wherein each methylene group may be substituted by up to 2 fluorine atoms and each methyl group may be substituted by up to

3 fluorine atoms,

while the abovementioned alkyl groups may be joined to one another, forming a 4- to 8-membered ring,

R<sup>1</sup> denotes a saturated, mono- or diunsaturated 5- to 7-membered aza, diaza, triaza, oxaza, thiaza, thiadiazas or S,S-dioxido-thiadiazas heterocyclic group,

in which the abovementioned heterocycles are linked via a carbon or nitrogen atom,

contain one or two carbonyl or thiocarbonyl groups adjacent to a nitrogen atom,

may be substituted at one of the nitrogen atoms by an alkyl group,

may be substituted at one or at two carbon atoms by an alkyl group, by a phenyl, phenylmethyl, naphthyl, biphenyl, pyridinyl, diazinyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, 1,3-oxazolyl, 1,3-thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, 1-methylpyrazolyl, imidazolyl or 1-methylimidazolyl group, while the substituents may be identical or different, and

while an olefinic double bond of one of the abovementioned unsaturated heterocycles may be fused to a phenyl, naphthyl, pyridine, diazine, 1,3-oxazole, thienyl, furan, thiazole, pyrrole, *N*-methylpyrrole or quinoline ring, to a 1*H*-quinolin-2-one ring optionally substituted at the nitrogen atom by an alkyl group or to an imidazole or *N*-methylimidazole ring or also two olefinic double bonds of one of the abovementioned unsaturated heterocycles may each be fused to a phenyl ring,

while the phenyl, pyridinyl, diazinyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, 1,3-oxazolyl, 1,3-thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, 1-methylpyrazolyl, imidazolyl or 1-methylimidazolyl groups contained in R<sup>1</sup> as well as benzo-, thieno-, pyrido- and diazino-fused heterocycles in the carbon

skeleton may additionally be mono-, di- or trisubstituted by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, by alkyl, alkoxy, nitro, alkylthio, alkylsulphinyl, alkylsulphonyl, alkylsulphonylamino, phenyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, alkoxycarbonyl, carboxy, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, acetyl, acetylamino, propionylamino, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, (4-morpholinyl)carbonyl, (1-pyrrolidinyl)carbonyl, (1-piperidinyl)carbonyl, (hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl, methylenedioxy, aminocarbonylamino, alkanoyl, cyano, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, trifluoromethylsulphinyl or trifluoromethylsulphonyl groups, while the substituents may be identical or different,

$R^2$  denotes the hydrogen atom,

a phenylmethyl group or a  $C_{2-7}$ -alkyl group which may be substituted in the  $\omega$  position by a cyclohexyl, phenyl, pyridinyl, diazinyl, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, aminocarbonylamino, acetylamino, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-(1-piperidinyl)-1-piperidinyl, 4-morpholinyl, hexahydro-1*H*-1-azepinyl, [bis-(2-hydroxyethyl)]amino, 4-alkyl-1-piperazinyl or 4-( $\omega$ -hydroxy- $C_{2-7}$ -alkyl)-1-piperazinyl group,

a phenyl or pyridinyl group,

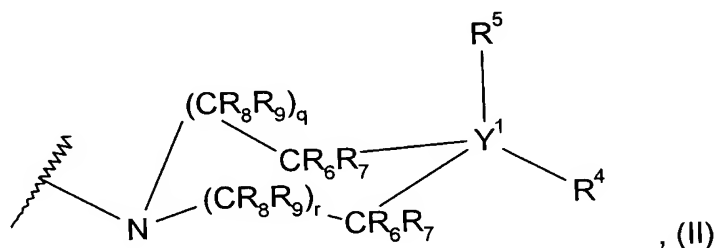
while the abovementioned heterocyclic groups and phenyl groups may additionally be mono- di- or trisubstituted in the carbon skeleton by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, by methyl, alkoxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, hydroxy, amino,  $C_{1-3}$ -alkylamino, di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino, acetylamino, aminocarbonyl, cyano, methylsulphonyloxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, trifluoromethylsulphinyl, trifluoromethylsulphonyl, amino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl or di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyl groups and the

substituents may be identical or different,

$R^3$  denotes the hydrogen atom or a  $C_{1-3}$ -alkyl group optionally substituted by a phenyl or pyridinyl group,

while the  $C_{1-3}$ -alkyl group may be linked to an alkyl group present in  $R^2$  or a phenyl or pyridyl ring present in  $R^2$ , forming a ring, or

$R^2$  and  $R^3$  together with the enclosed nitrogen atom denote a group of general formula



wherein

$Y^1$  denotes the carbon atom or, if  $R^5$  is a pair of free electrons, it may also denote the nitrogen atom,

$q$  and  $r$ , if  $Y^1$  denotes the carbon atom, represent the numbers 0, 1 or 2, or

$q$  and  $r$ , if  $Y^1$  denotes the nitrogen atom, represent the numbers 1 or 2,

$R^4$  denotes the hydrogen atom, an amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, cycloalkyl, amino- $C_{2-7}$ -alkyl, alkylamino- $C_{2-7}$ -alkyl, dialkylamino- $C_{2-7}$ -alkyl, aminoiminomethyl, aminocarbonylamino, alkylaminocarbonylamino, cycloalkylaminocarbonylamino, phenylaminocarbonylamino, aminocarbonylalkyl, aminocarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl or carboxyalkyl group,

or, if Y<sup>1</sup> does not denote the nitrogen atom, the carboxy, aminomethyl, alkylaminomethyl or dialkylaminomethyl group,

a phenyl, pyridinyl, diazinyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, pyridinylcarbonyl or phenylcarbonyl group which may each be mono-, di- or trisubstituted in the carbon skeleton by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, by alkyl, alkoxy, methylsulphonyloxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, hydroxy, amino, acetylamino, aminocarbonyl, aminocarbonylamino, aminocarbonylaminomethyl, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, alkanoyl,  $\omega$ -(dialkylamino)alkanoyl,  $\omega$ -(dialkylamino)alkyl,  $\omega$ -(dialkylamino)hydroxyalkyl,  $\omega$ -(carboxy)alkanoyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, trifluoromethylsulphanyl or trifluoromethylsulphonyl groups, while the substituents may be identical or different,

a 4- to 10-membered azacycloalkyl group, a 6- to 10-membered oxaza, thiaza or diazacycloalkyl group, a 6- to 10-membered azabicycloalkyl group, a 1-alkyl-4-piperidinylcarbonyl or 4-alkyl-1-piperazinylcarbonyl group,

while the abovementioned mono- and bicyclic heterocycles are bound via a nitrogen or carbon atom,

in the abovementioned mono- and bicyclic heterocycles any methylene group not directly bound to a nitrogen, oxygen or sulphur atom may be substituted by one or two fluorine atoms,

the abovementioned mono- and bicyclic heterocycles as well as the 1-alkyl-4-piperidinylcarbonyl- and 4-alkyl-1-piperazinylcarbonyl group in the ring may be mono- or polysubstituted by a C<sub>1-7</sub>-alkyl group, monosubstituted by an alkanoyl, dialkylamino, phenylcarbonyl, pyridinylcarbonyl, carboxy, carboxyalkanoyl, carboxyalkyl,

alkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylamino-carbonyl, alkylsulphonyl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl group, or substituted by a cycloalkylcarbonyl, azacycloalkylcarbonyl, diazacycloalkylcarbonyl or oxazacycloalkylcarbonyl group optionally alkyl-substituted in the ring,

while the alicyclic moieties contained in these substituents each comprise 3 to 10 ring members and the heteroalicyclic moieties each comprise 4 to 10 ring members and

the phenyl and pyridinyl groups contained in the abovementioned groups may in turn be mono-, di- or trisubstituted by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, by alkyl, alkoxy, methylsulphonyloxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, hydroxy, amino, acetylamino, aminocarbonyl, aminocarbonylamino, aminocarbonylaminomethyl, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, alkanoyl,  $\omega$ -(dialkylamino)alkanoyl,  $\omega$ -(carboxy)alkanoyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, trifluoromethylsulphonyl or trifluoromethylsulphonyl groups, while the substituents may be identical or different,

$R^5$  denotes a hydrogen atom,

a  $C_{1-4}$ -alkyl group, while an unbranched alkyl group may be substituted in the  $\omega$  position by a phenyl, pyridinyl, diazinyl, amino, alkylamino, dialkylamino, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-methyl-1-piperazinyl, 4-morpholinyl or hexahydro-1*H*-1-azepinyl group,

an alkoxycarbonyl, the cyano or aminocarbonyl group or also, if  $Y^1$  denotes a nitrogen atom, a pair of free electrons,

or, if  $Y^1$  does not denote a nitrogen atom, also the fluorine atom, or

$R^4$  together with  $R^5$  and  $Y^1$  denote a 4- to 7-membered cycloaliphatic ring, in which a methylene group may be replaced by a -NH or -N(alkyl)- group

while a hydrogen atom bound to a nitrogen atom within the group  $R^4$  may be replaced by a protecting group,

$R^6$  and  $R^7$ , which may be identical or different, in each case denote a hydrogen atom, a  $C_{1-3}$ -alkyl group or also, if  $Y^1$  does not denote a nitrogen atom, the fluorine atom and

$R^8$  and  $R^9$ , which may be identical or different, denote a hydrogen atom or a  $C_{1-3}$ -alkyl group,

while, unless otherwise stated, all the abovementioned alkyl and alkoxy groups as well as the alkyl groups present within the other groups specified comprise 1 to 7 carbon atoms and may be straight-chain or branched,

all the abovementioned cycloalkyl groups as well as the cycloalkyl groups present within the other groups specified, unless otherwise stated, may comprise 3 to 10 carbon atoms,

all the abovementioned aromatic and heteroaromatic groups may additionally be mono- di- or trisubstituted by fluorine, chlorine or bromine atoms, by cyano or hydroxy groups and the substituents may be identical or different and

by the protective groups mentioned in the foregoing and subsequent definitions are meant the protective groups familiar from peptide chemistry, particularly

a phenylalkoxycarbonyl group with 1 to 3 carbon atoms in the alkoxy moiety optionally substituted in the phenyl nucleus by a halogen atom, by a nitro or phenyl group or by one or two methoxy groups,



for example the benzyloxycarbonyl, 2-nitro-benzyloxycarbonyl, 4-nitro-benzyloxycarbonyl, 4-methoxy-benzyloxycarbonyl, 2-chloro-benzyloxycarbonyl, 3-chloro-benzyloxycarbonyl, 4-chloro-benzyloxycarbonyl, 4-biphenyl- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonyl or 3,5-dimethoxy- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonyl group,

an alkoxycarbonyl group with a total of 1 to 5 carbon atoms in the alkyl moiety,

for example the methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*-propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, *n*-butoxycarbonyl, 1-methylpropoxycarbonyl, 2-methylpropoxy-carbonyl or *tert*.butyloxycarbonyl group,

the allyloxycarbonyl, 2,2,2-trichloro-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl or 9-fluorenylmethoxycarbonyl group or

the formyl, acetyl or trifluoroacetyl group.

A second embodiment of the present invention comprises the compounds of the above general formula (I), wherein

A, X, Y, Z,  $R^2$  and  $R^3$  are defined as mentioned in the first embodiment hereinbefore and

$R^1$  denotes a mono- or diunsaturated 5- to 7-membered aza, diaza, triaza or thiaza heterocyclic group,

in which the abovementioned heterocycles are linked via a carbon or nitrogen atom,

contain one or two carbonyl groups adjacent to a nitrogen atom,

may be substituted at a carbon atom by a phenyl, pyridinyl, diazinyl,

thienyl, pyrrolyl, 1,3-thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl or 1-methylpyrazolyl group and

an olefinic double bond of one of the abovementioned unsaturated heterocycles may be fused to a phenyl, naphthyl, pyridine, diazine, thienyl or quinoline ring or to a 1*H*-quinolin-2-one ring optionally substituted at the nitrogen atom by a methyl group,

while the phenyl, pyridinyl, diazinyl, thienyl, pyrrolyl, 1,3-thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl or 1-methylpyrazolyl groups contained in R<sup>1</sup> as well as the benzo-, pyrido- and diazino-fused heterocycles in the carbon skeleton may additionally be mono-, di- or trisubstituted by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, by alkyl, alkoxy, nitro, difluoromethyl, trifluoromethyl, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, acetylamino, acetyl, cyano, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups, while the substituents may be identical or different,

while the abovementioned alkyl groups or the alkyl groups contained in the abovementioned groups, unless otherwise stated, contain 1 to 7 carbon atoms and may be branched or unbranched and the abovementioned aromatic and heteroaromatic groups may additionally be mono- di- or trisubstituted by fluorine, chlorine or bromine atoms or by cyano or hydroxy groups and the substituents may be identical or different.

A preferred second embodiment of the present invention comprises the compounds of the above general formula (I), wherein

A, X, Y, Z, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are as hereinbefore defined and

R<sup>1</sup> denotes a monounsaturated 5- to 7-membered diaza or triaza heterocyclic group,

while the abovementioned heterocycles are linked via a nitrogen atom,

contain a carbonyl group adjacent to a nitrogen atom,

may additionally be substituted at a carbon atom by a phenyl group and

an olefinic double bond of one of the abovementioned unsaturated heterocycles may be fused to a phenyl, thienyl or quinoline ring or to a 1*H*-quinolin-2-one ring optionally substituted at the nitrogen atom by a methyl group,

while the phenyl groups contained in R<sup>1</sup> as well as benzo-fused heterocycles in the carbon skeleton may additionally be mono-, di- or trisubstituted by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, by methyl, methoxy, nitro, difluoromethyl, trifluoromethyl, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, acetylamino, acetyl, cyano, difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups, while the substituents may be identical or different, but are preferably unsubstituted, or monosubstituted by a fluorine, chlorine or bromine atom or by a methyl or methoxy group,

while, unless otherwise stated, all the abovementioned alkyl groups as well as the alkyl groups present within the other groups comprise 1 to 7 carbon atoms and may be straight-chain or branched and the abovementioned aromatic and heteroaromatic groups may additionally be mono- di- or trisubstituted by fluorine, chlorine or bromine atoms or by cyano or hydroxy groups and the substituents may be identical or different.

A particularly preferred second embodiment of the present invention comprises the compounds of the above general formula (I), wherein

A, X, Y, Z, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are as hereinbefore defined and

R<sup>1</sup> denotes a 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl, 4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl, 4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl, 4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-

c]quinolin-3-yl)-piperidin-1-yl, 4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl, 4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl, 4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl, 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl, 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl or 4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl group,

while the abovementioned mono- and bicyclic heterocycles in the carbon skeleton may additionally be monosubstituted by a methoxy group,

while the abovementioned aromatic and heteroaromatic groups by fluorine, chlorine or bromine atoms, by cyano or hydroxy groups may additionally be mono- di- or trisubstituted and the substituents may be identical or different.

A third embodiment of the present invention comprises the compounds of the above general formula (I), wherein

A, X, Y, Z and R<sup>1</sup> are as hereinbefore defined and

R<sup>2</sup> denotes the hydrogen atom or

a phenylmethyl group or a C<sub>2-7</sub>-alkyl group which may be substituted in the ω position by a phenyl, pyridinyl, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, aminocarbonylamino, acetylamino, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, [bis-(2-hydroxyethyl)]amino group

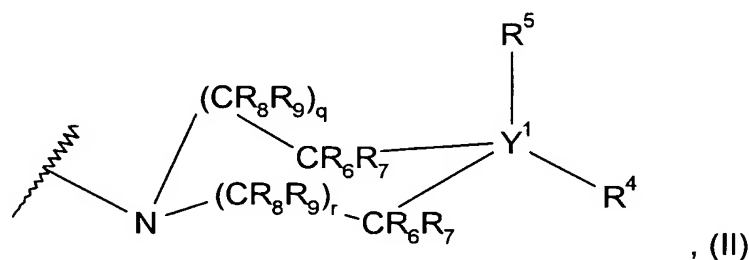
while the abovementioned heterocyclic groups and phenyl groups may additionally be mono-, di- or trisubstituted in the carbon skeleton by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, by methyl, alkoxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, hydroxy, amino, C<sub>1-3</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino, acetylamino, aminocarbonyl, cyano, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl or

di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl groups and the substituents may be identical or different,

R<sup>3</sup> denotes the hydrogen atom or a C<sub>1-3</sub>-alkyl group,

while the C<sub>1-3</sub>-alkyl group may be linked to an alkyl group present in R<sup>2</sup> or a phenyl or pyridyl ring present in R<sup>2</sup>, forming a ring, or

R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> together with the enclosed nitrogen atom denote a group of general formula



wherein

Y<sup>1</sup> denotes the carbon atom or, if R<sup>5</sup> denotes a pair of free electrons, it may also denote the nitrogen atom,

q and r represent the numbers 1 or 2,

R<sup>4</sup> denotes the hydrogen atom, an amino, alkylamino or dialkylamino group,

a phenyl, pyridinyl or diazinyl group which may be substituted in each case by a fluorine, chlorine or bromine atom or by a methyl or methoxy group,

a 5- to 7-membered azacycloalkyl group, a 6- to 7-membered oxaza or diazacycloalkyl group or a 7- to 9-membered azabicycloalkyl group,

while the abovementioned mono- and bicyclic heterocycles are bound via a nitrogen or carbon atom,

in the abovementioned mono- and bicyclic heterocycles any methylene group not directly bound to a nitrogen, oxygen or sulphur atom may be substituted by one or two fluorine atoms and

the abovementioned mono- and bicyclic heterocycles may be substituted by a C<sub>1-3</sub>-alkyl group, by a C<sub>1-4</sub>-alkanoyl, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino or C<sub>1-3</sub>-alkylsulphonyl, by an alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, carboxy or carboxyalkyl group,

R<sup>5</sup> denotes a hydrogen atom, a C<sub>1-3</sub>-alkyl group or,

if Y<sup>1</sup> denotes a nitrogen atom, it may also denote a pair of free electrons,

R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup>, which may be identical or different, in each case denote a hydrogen atom or a C<sub>1-3</sub>-alkyl group and

R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup>, which may be identical or different, in each case denote a hydrogen atom or a C<sub>1-3</sub>-alkyl group,

while, unless otherwise stated, all the abovementioned alkyl groups as well as the alkyl groups present within the other groups comprise 1 to 7 carbon atoms and may be straight-chain or branched and the abovementioned aromatic and heteroaromatic groups may additionally be mono-, di- or trisubstituted by fluorine, chlorine or bromine atoms or by cyano or hydroxy groups and the substituents may be identical or different.

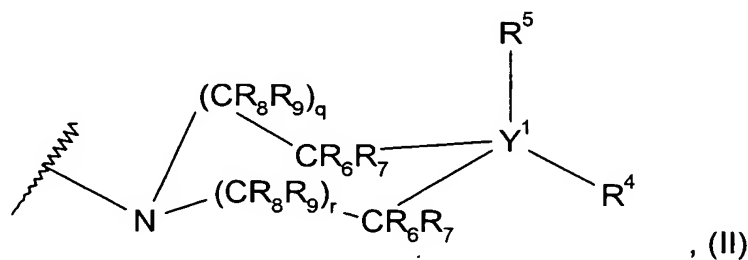
A preferred third embodiment of the present invention comprises the compounds of the above general formula (I), wherein

A, X, Y, Z and  $R^1$  are as hereinbefore defined and

$R^2$  denotes a phenylmethyl group or a  $C_{2-7}$ -alkyl group which may be substituted in the  $\omega$  position by a phenyl, amino, alkylamino or dialkylamino group,

while the abovementioned phenyl group may be substituted by an amino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyl group, or

$R^2$  and  $R^3$  together with the enclosed nitrogen atom denote a group of general formula



wherein

$Y^1$  denotes the carbon atom or, if  $R^5$  denotes a pair of free electrons, it may also denote the nitrogen atom,

q and r represent the number 1,

$R^4$  denotes the hydrogen atom,

a phenyl or pyridinyl group which may be substituted in each case by a fluorine, chlorine or bromine atom, by a methyl or methoxy group,

a dimethylamino, perhydro-azepin-1-yl, 4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl, 1-methyl-1-piperidinyl-4-yl, 4-piperazin-1-yl, 4-acetyl-piperazin-1-yl, 4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 4-ethyl-piperazin-1-yl, 4-isopropyl-piperazin-1-yl, piperidin-1-yl, 4-morpholin-4-yl, 4,4-difluoro-1-piperidin-1-yl, 1-methyl-1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl or 4-methyl-piperazin-1-yl group,

$R^5$  denotes a hydrogen atom or, if  $Y^1$  denotes a nitrogen atom, it may also denote a pair of free electrons,

$R^6$  and  $R^7$  in each case denote a hydrogen atom and

$R^8$  and  $R^9$  in each case denote the hydrogen atom,

while, unless otherwise stated, all the abovementioned alkyl groups as well as the alkyl groups present within the other groups comprise 1 to 7 carbon atoms and may be straight-chain or branched and the abovementioned aromatic and heteroaromatic groups may additionally be mono-, di- or trisubstituted by fluorine, chlorine or bromine atoms, by cyano or hydroxy groups and the substituents may be identical or different,

while in all the embodiments mentioned above those compounds wherein

(i) A denotes an oxygen atom, a cyanoimino or phenylsulphonylimino group,

X denotes an oxygen atom, an imino or methylene group and

Y and Z independently of one another each denote a straight-chain or branched  $C_{1-4}$ -alkyl group wherein each methylene group may be substituted by up to 2 fluorine atoms and each methyl group may be substituted by up to 3 fluorine atoms,



while the abovementioned alkyl groups may be joined to one another, forming a 5- to 7-membered ring,

are of exceptional importance and

those compounds wherein

(ii) A denotes an oxygen atom,

X denotes an oxygen atom, an imino or methylene group and

Y and Z independently of one another each denote a methyl or ethyl group wherein each methylene group may be substituted by up to 2 fluorine atoms and the methyl group may be substituted by up to 3 fluorine atoms,

while the abovementioned alkyl groups may be joined to one another, forming a 5- to 6-membered ring,

are of particularly outstanding importance.

A fourth embodiment of the present invention comprises the compounds of the above general formula (I) wherein

A denotes an oxygen atom, a cyanoimino or phenylsulphonylimino group,

X denotes an oxygen or sulphur atom, an imino group optionally substituted by a C<sub>1-6</sub>-alkyl group or a methylene group optionally substituted by a C<sub>1-6</sub>-alkyl group,

Y and Z independently of one another each denote a straight-chain or branched C<sub>1-6</sub>-alkyl group wherein each methylene group may be substituted by up to 2 fluorine atoms and each methyl group may be substituted by up to

3 fluorine atoms,

while the abovementioned alkyl groups may be joined to one another, forming a 4- to 8-membered ring,

$R^1$  denotes a monounsaturated 5- to 7-membered diaza or triaza heterocyclic group,

while the abovementioned heterocycles are linked via a nitrogen atom,

contain a carbonyl group adjacent to a nitrogen atom,

may additionally be substituted at a carbon atom by a phenyl group and

an olefinic double bond of one of the abovementioned unsaturated heterocycles may be fused to a phenyl, thienyl or quinoline ring or to a 1*H*-quinolin-2-one ring optionally substituted at the nitrogen atom by a methyl group,

while the phenyl groups contained in  $R^1$  as well as benzo-fused heterocycles in the carbon skeleton may additionally be mono-, di- or trisubstituted by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, by methyl, methoxy, nitro, difluoromethyl, trifluoromethyl, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, acetylamino, acetyl, cyano difluoromethoxy or trifluoromethoxy groups, while the substituents may be identical or different, but are preferably unsubstituted or are monosubstituted by a fluorine, chlorine or bromine atom or by a methyl or methoxy group,

$R^2$  denotes the hydrogen atom or

a phenylmethyl group or a  $C_{2-7}$ -alkyl group which may be substituted in the  $\omega$  position by a phenyl, pyridinyl, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy carbonyl, carboxy, aminocarbonyl, aminocarbonylamino, acetylamino,

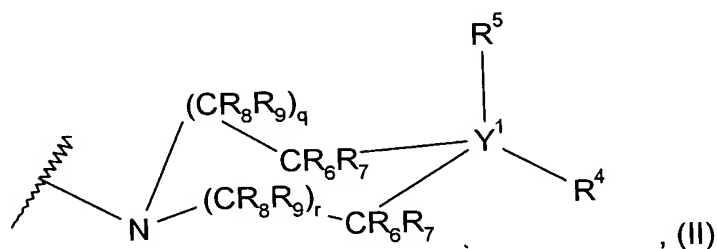
1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl or [bis-(2-hydroxyethyl)]amino group,

while the abovementioned heterocyclic groups and phenyl groups may additionally be mono-, di- or trisubstituted in the carbon skeleton by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, by methyl, alkoxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, hydroxy, amino, C<sub>1-3</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino, acetylamino, aminocarbonyl, cyano, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl or di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl groups and the substituents may be identical or different,

R<sup>3</sup> denotes the hydrogen atom or a C<sub>1-3</sub>-alkyl group,

while the C<sub>1-3</sub>-alkyl group may be linked to an alkyl group present in R<sup>2</sup> or a phenyl or pyridyl ring present in R<sup>2</sup>, forming a ring, or

R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> together with the enclosed nitrogen atom denote a group of general formula



wherein

Y<sup>1</sup> denotes the carbon atom or, if R<sup>5</sup> denotes a pair of free electrons, it may also denote the nitrogen atom,

q and r represent the numbers 1 or 2,

$R^4$  denotes the hydrogen atom, an amino, alkylamino or dialkylamino group,

a phenyl, pyridinyl or diazinyl group which may be substituted in each case by a fluorine, chlorine or bromine atom, by a methyl or methoxy group,

a 5- to 7-membered azacycloalkyl group, a 6- to 7-membered oxaza or diazacycloalkyl group or a 7- to 9-membered azabicycloalkyl group,

while the abovementioned mono- and bicyclic heterocycles are bound via a nitrogen or carbon atom,

in the abovementioned mono- and bicyclic heterocycles any methylene group not directly bound to a nitrogen, oxygen or sulphur atom may be substituted by one or two fluorine atoms,

the abovementioned mono- and bicyclic heterocycles may be substituted by a  $C_{1-3}$ -alkyl group, by a  $C_{1-4}$ -alkanoyl, di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino or  $C_{1-3}$ -alkylsulphonyl, by an alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, carboxy or carboxyalkyl group,

$R^5$  denotes a hydrogen atom, a  $C_{1-3}$ -alkyl group or,

if  $Y^1$  denotes a nitrogen atom, it may also denote a pair of free electrons,

$R^6$  and  $R^7$ , which may be identical or different, in each case denote the hydrogen atom or a  $C_{1-3}$ -alkyl group and

$R^8$  and  $R^9$ , which may be identical or different, in each case denote the hydrogen atom or a  $C_{1-3}$ -alkyl group,

while, unless otherwise stated, the abovementioned alkyl groups or the alkyl

groups contained in the abovementioned groups contain 1 to 7 carbon atoms and may be branched or unbranched and the abovementioned aromatic and heteroaromatic groups may additionally be mono-, di- or trisubstituted by fluorine, chlorine or bromine atoms, by cyano or hydroxy groups and the substituents may be identical or different.

A preferred fourth embodiment of the present invention comprises the compounds of the above general formula (I), wherein

A denotes an oxygen atom,

X denotes an oxygen atom, an imino or methylene group,

Y and Z independently of one another each denote a straight-chain or branched C<sub>1-4</sub>-alkyl group wherein each methylene group may be substituted by up to 2 fluorine atoms and each methyl group may be substituted by up to 3 fluorine atoms,

while the abovementioned alkyl groups may be joined to one another, forming a 5- to 7-membered ring,

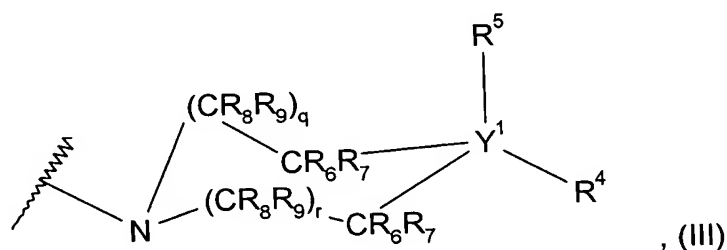
R<sup>1</sup> denotes a 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl, 4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl, 4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl, 4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-yl)-piperidin-1-yl, 4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl, 4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl, 4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl, 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-*d*]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl, 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-*d*]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl or 4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl group,

while the abovementioned mono- and bicyclic heterocycles in the carbon skeleton may additionally be monosubstituted by a methoxy group,

$R^2$  denotes a phenylmethyl group or a  $C_{2-7}$ -alkyl group which may be substituted in the  $\omega$  position by a phenyl, amino, alkylamino or dialkylamino group,

while the abovementioned phenyl group may be substituted by an amino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyl group, or

$R^2$  and  $R^3$  together with the enclosed nitrogen atom denote a group of general formula



wherein

$Y^1$  represents the carbon atom or, if  $R^5$  denotes a pair of free electrons, it may also denote the nitrogen atom,

$q$  and  $r$  represent the number 1,

$R^4$  denotes the hydrogen atom,

a phenyl or pyridinyl group which may be substituted in each case by a fluorine, chlorine or bromine atom, by a methyl or methoxy group,

a dimethylamino, perhydro-azepin-1-yl, 4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl, 1-methyl-1-piperidinyl-4-yl, 4-piperazin-1-yl, 4-acetyl-piperazin-1-yl, 4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 4-ethyl-piperazin-1-yl, 4-

isopropyl-piperazin-1-yl, piperidin-1-yl, 4-morpholin-4-yl, 4,4-difluoro-1-piperidin-1-yl, 1-methyl-1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl or 4-methyl-piperazin-1-yl group,

$R^5$  denotes a hydrogen atom or, if  $Y^1$  denotes a nitrogen atom, it may also denote a pair of free electrons,

$R^6$  and  $R^7$  in each case denote a hydrogen atom and

$R^8$  and  $R^9$  in each case denote the hydrogen atom,

while, unless otherwise stated, all the abovementioned alkyl groups as well as the alkyl groups present within the other groups comprise 1 to 7 carbon atoms and may be straight-chain or branched and the abovementioned aromatic and heteroaromatic groups may additionally be mono-, di- or trisubstituted by fluorine, chlorine or bromine atoms or by cyano or hydroxy groups and the substituents may be identical or different.

A particularly preferred fourth embodiment of the present invention comprises the compounds of the above general formula (I), wherein

A denotes an oxygen atom,

X denotes an oxygen atom, an imino or methylene group,

Y and Z independently of one another in each case denote a methyl or ethyl group wherein each methylene group may be substituted by up to 2 fluorine atoms and the methyl group may be substituted by up to 3 fluorine atoms,

while the abovementioned methyl and ethyl groups may be joined together, forming a 5- to 6-membered ring,

$R^1$  denotes a 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl, 4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl, 4-(5-oxo-3-phenyl-

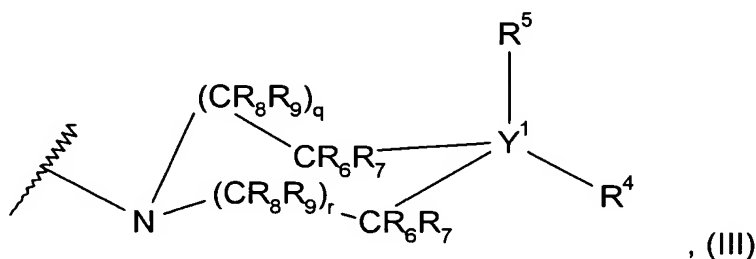
4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl, 4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-yl)-piperidin-1-yl, 4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl, 4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl, 4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl, 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl, 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl or 4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl group,

while the abovementioned mono- and bicyclic heterocycles may additionally be monosubstituted in the carbon skeleton by a methoxy group,

$R^2$  denotes a phenylmethyl group or a  $C_{2-7}$ -alkyl group which may be substituted in the  $\omega$  position by a phenyl, amino, alkylamino or dialkylamino group,

while the abovementioned phenyl group may be substituted by an amino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyl group, or

$R^2$  and  $R^3$  together with the enclosed nitrogen atom denote a group of general formula



wherein

$Y^1$  denotes the carbon atom or, if  $R^5$  denotes a pair of free electrons, it



may also denote the nitrogen atom,

q and r denote the number 1,

$R^4$  denotes the hydrogen atom,

a phenyl or pyridinyl group which may be substituted in each case by a fluorine, chlorine or bromine atom, by a methyl or methoxy group,

a dimethylamino, perhydro-azepin-1-yl, 4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl, 1-methyl-1-piperidinyl-4-yl, 4-piperazin-1-yl, 4-acetyl-piperazin-1-yl, 4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 4-ethyl-piperazin-1-yl, 4-isopropyl-piperazin-1-yl, piperidin-1-yl, 4-morpholin-4-yl, 4,4-difluoro-1-piperidin-1-yl, 1-methyl-1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl or 4-methyl-piperazin-1-yl group,

$R^5$  denotes a hydrogen atom or, if  $Y^1$  denotes a nitrogen atom, it may also denote a pair of free electrons,

$R^6$  and  $R^7$  in each case denote a hydrogen atom and

$R^8$  and  $R^9$  in each case denote the hydrogen atom,

while, unless otherwise stated, all the abovementioned alkyl groups as well as the alkyl groups present within the other groups comprise 1 to 7 carbon atoms and may be straight-chain or branched and the abovementioned aromatic and heteroaromatic groups may additionally be mono-, di- or trisubstituted by fluorine, chlorine or bromine atoms or by cyano or hydroxy groups and the substituents may be identical or different.

The following are mentioned as examples of most particularly preferred compounds of the above general formula (I):

(1) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-

carboxylic acid- $\{(R)\text{-}1\text{-(3,4-diethyl-benzyl)-}2\text{-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}\}$ -amide,

- (2) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid- $\{(R)\text{-}1\text{-(3,4-diethyl-benzyl)-}2\text{-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}\}$ -amide,
- (3) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,
- (4) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amide,
- (5) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide,
- (6) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amide,
- (7) 4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,
- (8) 4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,
- (9) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid- $\{(R)\text{-}1\text{-(3,4-diethyl-benzyl)-}2\text{-[4-(dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]}\}$ -amide,

- (10) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amide,
- (11) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,
- (12) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,
- (13) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,
- (14) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amide,
- (15) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide,
- (16) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,
- (17) 4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,
- (18) 4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-

- {{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,
- (19) 4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,
- (20) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(R)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide,
- (21) 4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,
- (22) 4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,
- (23) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amide,
- (24) 4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,
- (25) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,
- (26) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,

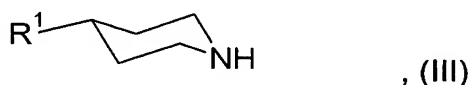
- (27) 4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,
- (28) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,
- (29) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,
- (30) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide,
- (31) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amide,
- (32) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amide,
- (33) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4,4-difluoro-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,
- (34) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

the enantiomers, the diastereomers and the salts thereof.

The compounds of general formula (I) are prepared by methods known in principle. The following methods have proved particularly satisfactory for preparing the compounds of general formula (I) according to the invention:

(a) In order to prepare compounds of general formula (I) wherein X denotes the NH group and  $R^1$  to  $R^3$  are as hereinbefore defined, with the proviso that these groups do not contain any free carboxylic acid function:

Reacting piperidines of general formula

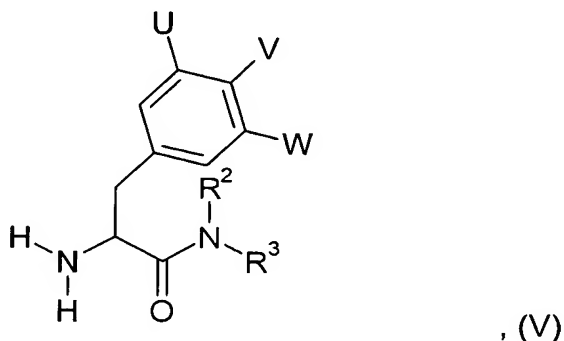


wherein  $R^1$  is as hereinbefore defined, with carbonic acid derivatives of general formula



wherein A is as hereinbefore defined and G denotes a nucleofugic group, preferably the phenoxy, 1*H*-imidazol-1-yl, 1*H*-1,2,4-triazol-1-yl, trichloromethoxy or the 2,5-dioxopyrrolidin-1-yloxy group,

and with primary amines of general formula

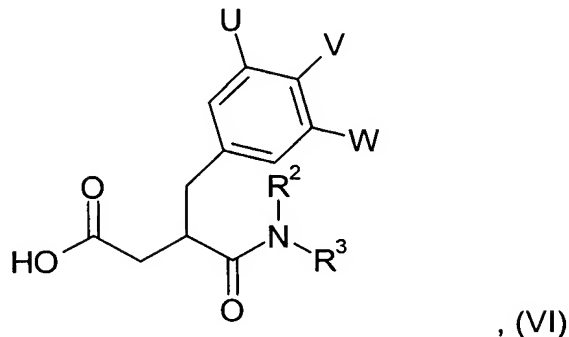


wherein  $R^2$  and  $R^3$  are as hereinbefore defined, with the proviso that these groups do not contain any free carboxylic acid and/or any other free primary or secondary aliphatic amino function.

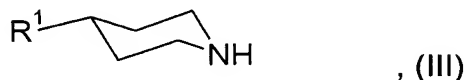
The fundamentally two-step reactions are normally carried out as one-pot processes, in which, preferably, in the first step, one of the two components (III) or (V) is reacted with equimolar amounts of the carbonic acid derivative of general formula (IV) in a suitable solvent at lower temperature, then at least equimolar amounts of the other component (III) or (V) are added and the reaction is completed at a higher temperature. The reactions with bis-(trichloromethyl)-carbonate are preferably carried out in the presence of at least 2 equivalents (based on bis-(trichloromethyl)-carbonate) of a tertiary base, for example triethylamine, *N*-ethyldiisopropylamine, pyridine, 1,5-diazabicyclo-[4,3,0]-non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane or 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-ene. The solvents used, which should be anhydrous, may be for example tetrahydrofuran, dioxane, dimethylformamide, dimethylacetamide, *N*-methyl-2-pyrrolidone, 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone or acetonitrile, while if bis-(trichloromethyl)-carbonate is used as the carbonyl component anhydrous chlorohydrocarbons, for example dichloromethane, 1,2-dichloroethane or trichloroethylene are preferred. The reaction temperatures for the first reaction step are between  $-30^{\circ}\text{C}$  and  $+25^{\circ}\text{C}$ , preferably  $-5^{\circ}\text{C}$  and  $+10^{\circ}\text{C}$ , for the second reaction step between  $+15^{\circ}\text{C}$  and the boiling temperature of the solvent used, preferably between  $+20^{\circ}\text{C}$  and  $+70^{\circ}\text{C}$  (cf. also: H. A. Staab and W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", *Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie*, Volume V, p. 53-93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer and R.S. Randad, *J. Org. Chem.* 59, p. 1937-1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara and H. Ogura, *Tetrahedron Letters* 24 (42), 4569-4572 (1983)).

(b) In order to prepare compounds of general formula (I) wherein X denotes the methylene group and  $R^1$  to  $R^3$  are as hereinbefore defined, with the proviso that these groups do not contain any free carboxylic acid and/or other free primary or secondary aliphatic amino function:

Coupling a carboxylic acid of general formula



wherein Y, Z,  $R^2$  and  $R^3$  are as hereinbefore defined, to a piperidine of general formula



wherein  $R^1$  has the meanings given hereinbefore.

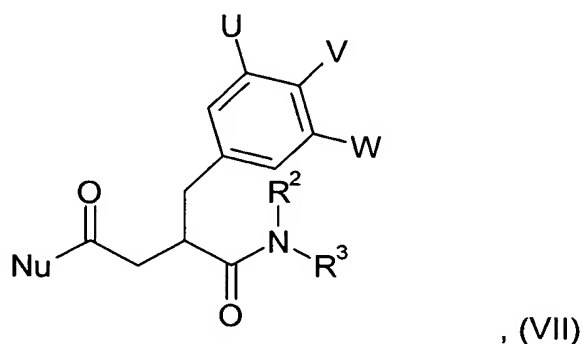
The coupling is preferably carried out using methods known from peptide chemistry (cf. e.g. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol. 15/2), for example using carbodiimides such as e.g. dicyclohexylcarbodiimide (DCC), diisopropyl carbodiimide (DIC) or ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide, O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N'-N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) or tetrafluoroborate (TBTU) or 1H-benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphate (BOP). By adding 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) or 3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine (HOObt) the reaction speed can be increased. The couplings are normally carried out with equimolar amounts of the coupling components as well as the coupling reagent in solvents such as dichloromethane, tetrahydrofuran, acetonitrile, dimethyl formamide (DMF), dimethyl acetamide (DMA), N-methylpyrrolidone (NMP) or mixtures thereof and at temperatures between -30 and +30°C, preferably -20 and +25°C. If necessary, N-ethyl-diisopropylamine (DIEA) (Hünig base) is preferably used as an additional auxiliary base.



The so-called anhydride process is used as a further coupling method for synthesising compounds of general formula (I) (cf. also: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, p. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, p. 21-27). The Vaughan variant of the mixed anhydride process is preferred (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), in which the mixed anhydride of the carboxylic acid of general formula (VI) which is to be coupled and monoisobutyl carbonate is obtained, using isobutyl chlorocarbonate in the presence of bases such as 4-methyl-morpholine or 4-ethylmorpholine. The preparation of this mixed anhydride and the coupling with amines are carried out in a one-pot process, using the abovementioned solvents and at temperatures between -20 and +25°C, preferably 0°C and +25°C.

(c) In order to prepare compounds of general formula (I) wherein X denotes the methylene group and R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are as hereinbefore defined, with the proviso that these groups do not contain any free primary or secondary amine:

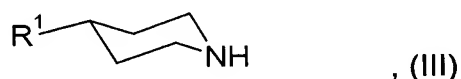
Coupling a compound of general formula



wherein Y, Z, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are as hereinbefore defined, with the proviso that R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> do not contain any free primary or secondary amine, and Nu denotes a leaving group, for example a halogen atom, such as the chlorine, bromine or iodine atom, an alkylsulphonyloxy group with 1 to 10 carbon atoms in the alkyl moiety, a phenylsulphonyloxy or naphthylsulphonyloxy group optionally mono-

, di- or trisubstituted by chlorine or bromine atoms or by methyl or nitro groups, while the substituents may be identical or different, a 1*H*-imidazol-1-yl, a 1*H*-pyrazol-1-yl optionally substituted by one or two methyl groups in the carbon skeleton, a 1*H*-1,2,4-triazol-1-yl, 1*H*-1,2,3-triazol-1-yl, 1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-yl, a vinyl, propargyl, *p*-nitrophenyl, 2,4-dinitrophenyl, trichlorophenyl, pentachlorophenyl, pentafluorophenyl, pyranyl or pyridinyl, a dimethylaminyloxy, 2(1*H*)-oxopyridin-1-yl-oxy, 2,5-dioxopyrrolidin-1-yloxy, phthalimidyloxy, 1*H*-benzo-triazol-1-yloxy or azide group,

with a piperidine of general formula



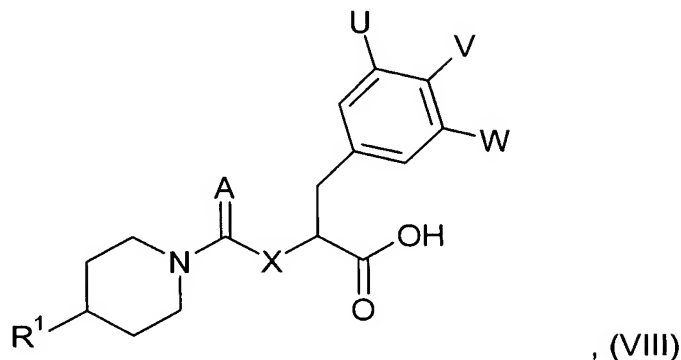
wherein R<sup>1</sup> is as hereinbefore defined.

The reaction is carried out under Schotten-Baumann or Einhorn conditions, i.e. the components are reacted in the presence of at least one equivalent of an auxiliary base at temperatures between -50°C and +120°C, preferably -10°C and +30°C, and optionally in the presence of solvents. The auxiliary bases used are preferably alkali metal and alkaline earth metal hydroxides, e.g. sodium hydroxide, potassium hydroxide or barium hydroxide, alkali metal carbonates, e.g. sodium carbonate, potassium carbonate or caesium carbonate, alkali metal acetates, e.g. sodium or potassium acetate, as well as tertiary amines, e.g. pyridine, 2,4,6-trimethylpyridine, quinoline, triethylamine, N-ethyl-diisopropylamine, N-ethyl-dicyclohexylamine, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane or 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene, the solvents used may be, for example, dichloromethane, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, acetonitrile, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, N-methyl-pyrrolidone or mixtures thereof; if alkali metal or alkaline earth metal hydroxides, alkali metal carbonates or acetates are used as the auxiliary bases, water may also be added to the reaction mixture as cosolvent.

(d) In order to prepare compounds of general formula (I) wherein all the

groups are as hereinbefore defined:

Coupling a carboxylic acid of general formula



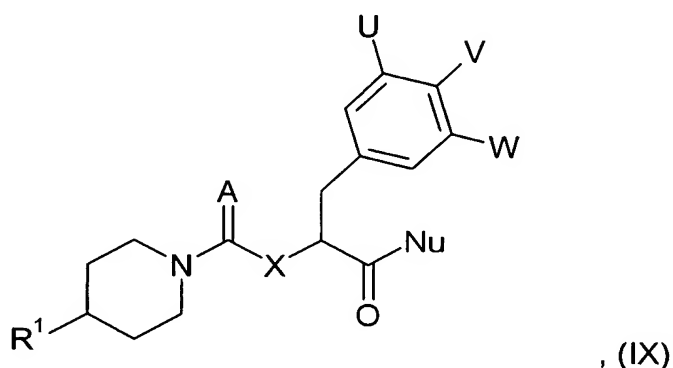
wherein all the groups are as hereinbefore defined, with an amine of general formula  $\text{HNR}^2\text{R}^3$ , wherein  $\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  are as hereinbefore defined, with the proviso that it does not contain any free carboxylic acid and/or other free primary or secondary aliphatic amino function.

The coupling is preferably carried out using methods known from peptide chemistry (cf. e.g. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol. 15/2), for example using carbodiimides such as e.g. dicyclohexylcarbodiimide (DCC), diisopropyl carbodiimide (DIC) or ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide, O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N'-N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) or tetrafluoroborate (TBTU) or 1H-benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphate (BOP). By adding 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) or 3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine (HOObt) the reaction speed can be increased. The couplings are normally carried out with equimolar amounts of the coupling components as well as the coupling reagent in solvents such as dichloromethane, tetrahydrofuran, acetonitrile, dimethyl formamide (DMF), dimethyl acetamide (DMA), N-methylpyrrolidone (NMP) or mixtures thereof and at temperatures between -30 and +30°C, preferably -20 and +25°C. If necessary, N-ethyl-diisopropylamine (DIEA) (Hünig base) is preferably used as an additional auxiliary base.

The so-called anhydride process is used as a further coupling method for synthesising compounds of general formula (I) (cf. also: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, p. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, p. 21-27). The Vaughan variant of the mixed anhydride process is preferred (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), in which the mixed anhydride of the carboxylic acid of general formula (VI) which is to be coupled and monoisobutyl carbonate is obtained, using isobutyl chlorocarbonate in the presence of bases such as 4-methyl-morpholine or 4-ethylmorpholine. The preparation of this mixed anhydride and the coupling with amines are carried out in a one-pot process, using the abovementioned solvents and at temperatures between -20 and +25°C, preferably 0°C and +25°C.

(e) In order to prepare compounds of general formula (I) wherein  $R^1$  is as hereinbefore defined, with the proviso that no free primary or secondary amine is present:

Coupling a compound of general formula



wherein all the groups are as hereinbefore defined and Nu denotes a leaving group, for example a halogen atom, such as the chlorine, bromine or iodine atom, an alkylsulphonyloxy group with 1 to 10 carbon atoms in the alkyl moiety, a phenylsulphonyloxy or naphthylsulphonyloxy group optionally mono-, di- or trisubstituted by chlorine or bromine atoms, by methyl or nitro groups,

while the substituents may be identical or different, a 1*H*-imidazol-1-yl, a 1*H*-pyrazol-1-yl optionally substituted by one or two methyl groups in the carbon skeleton, a 1*H*-1,2,4-triazol-1-yl, 1*H*-1,2,3-triazol-1-yl, 1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-yl, a vinyl, propargyl, *p*-nitrophenyl, 2,4-dinitrophenyl, trichlorophenyl, pentachlorophenyl, pentafluorophenyl, pyranyl or pyridinyl, a dimethylaminyloxy, 2(1*H*)-oxopyridin-1-yl-oxy, 2,5-dioxopyrrolidin-1-yloxy, phthalimidyloxy, 1*H*-benzo-triazol-1-yloxy or azide group,

with an amine of general formula  $\text{HNR}^2\text{R}^3$ , wherein  $\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  are as hereinbefore defined, with the proviso that no free carboxylic acid and/or other free primary or secondary aliphatic amino function is present.

The reaction is carried out under Schotten-Baumann or Einhorn conditions, i.e. the components are reacted in the presence of at least one equivalent of an auxiliary base at temperatures between  $-50^\circ\text{C}$  and  $+120^\circ\text{C}$ , preferably  $-10^\circ\text{C}$  and  $+30^\circ\text{C}$ , and optionally in the presence of solvents. The auxiliary bases used are preferably alkali metal and alkaline earth metal hydroxides, e.g. sodium hydroxide, potassium hydroxide or barium hydroxide, alkali metal carbonates, e.g. sodium carbonate, potassium carbonate or caesium carbonate, alkali metal acetates, e.g. sodium or potassium acetate, as well as tertiary amines, e.g. pyridine, 2,4,6-trimethylpyridine, quinoline, triethylamine, *N*-ethyl-diisopropylamine, *N*-ethyl-dicyclohexylamine, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane or 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene, the solvents used may be, for example, dichloromethane, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, acetonitrile, dimethyl formamide, dimethyl acetamide, *N*-methyl-pyrrolidone or mixtures thereof; if alkali metal or alkaline earth metal hydroxides, alkali metal carbonates or acetates are used as the auxiliary bases, water may also be added to the reaction mixture as cosolvent.

The new compounds of general formula (I) according to the invention contain one or more chiral centres. If for example there are two chiral centres the compounds may occur in the form of two pairs of diastereomeric antipodes. The invention covers the individual isomers as well as the mixtures thereof.

The diastereomers may be separated on the basis of their different physico-chemical properties, e.g. by fractional crystallisation from suitable solvents, by high pressure liquid or column chromatography, using chiral or preferably non-chiral stationary phases.

Racemates covered by general formula (I) may be separated for example by HPLC on suitable chiral stationary phases (e.g. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemates which contain a basic or acidic function can also be separated via the diastereomeric, optically active salts which are produced on reacting with an optically active acid, for example (+) or (-)-tartaric acid, (+) or (-)-diacetyl tartaric acid, (+) or (-)-monomethyl tartrate or (+)-camphorsulphonic acid, or an optically active base, for example with (R)-(+)-1-phenylethylamine, (S)-(-)-1-phenylethylamine or (S)-brucine.

According to a conventional method of separating isomers, the racemate of a compound of general formula (I) is reacted with one of the abovementioned optically active acids or bases in equimolar amounts in a solvent and the resulting crystalline, diastereomeric, optically active salts thereof are separated using their different solubilities. This reaction may be carried out in any type of solvent provided that it is sufficiently different in terms of the solubility of the salts. Preferably, methanol, ethanol or mixtures thereof, for example in a ratio by volume of 50:50, are used. Then each of the optically active salts is dissolved in water, carefully neutralised with a base such as sodium carbonate or potassium carbonate, or with a suitable acid, e.g. dilute hydrochloric acid or aqueous methanesulphonic acid, and in this way the corresponding free compound is obtained in the (+) or (-) form.

The (R) or (S) enantiomer alone or a mixture of two optically active diastereomeric compounds covered by general formula I may also be obtained by performing the syntheses described above with a suitable reaction component in the (R) or (S) configuration.

The starting compounds of general formula (III) may be obtained, if they are not known from the literature or even commercially available, according to the

processes described in WO 98/11128 and DE 199 52 146. The starting compounds of general formula (IV) are commercially available. Compounds of general formula (V) may be obtained by methods familiar to the peptide chemist from protected phenylalanines and amines of general formula  $\text{HNR}^2\text{R}^3$ . The starting compounds of general formula (VI) are obtained for example by reacting amines of general formula  $\text{HNR}^2\text{R}^3$  with 2-(alkoxycarbonylmethyl)-3-aryl-propanoic acids and subsequently hydrolytically cleaving the alkyl group. The 2-(alkoxycarbonylmethyl)-3-aryl-propanoic acids required may be prepared analogously to methods known from the literature (David A. Evans, Leester D. Wu, John J. M. Wiener, Jeffrey S. Johnson, David H. B. Ripin and Jason S. Tedrow, J. Org.Chem 64, 6411-6417 [1999]; Saul G. Cohen and Aleksander Milovanovic, J. Am. Chem. Soc. 90, 3495-3502 [1968]; Hiroyuki Kawano, Youichi Ishii, Takao Ikariya, Masahiko Saburi, Sadao Yoshikawa, Yasuzo Uchida and Hidenori Kumobayashi, Tetrahedron Letters 28, 1905-1908 [1987]). Carboxylic acids of general formula (VIII) may be prepared from generally available starting materials in accordance with the processes described in WO 98/11128.

The compounds of general formula I obtained may, if they contain suitable basic functions, be converted, particularly for pharmaceutical use, into their physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids. Suitable acids include for example hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, nitric acid, sulphuric acid, methanesulphonic acid, ethanesulphonic acid, benzenesulphonic acid, p-toluenesulphonic acid, acetic acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, mandelic acid, malic acid, citric acid, tartaric acid or maleic acid.

Moreover, the new compounds of formula (I), if they contain a carboxylic acid function, may if desired be converted into the addition salts thereof with inorganic or organic bases, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable addition salts thereof. Suitable bases for this include, for example, sodium hydroxide, potassium hydroxide, ammonia, cyclohexylamine, dicyclohexylamine, ethanolamine, diethanolamine and triethanolamine.

The present invention relates to racemates if the compounds of general formula (I) have only one chiral element. However, the application also includes the individual diastereomeric pairs of antipodes or mixtures thereof which are obtained if there is more than one chiral element in the compounds of general formula (I), as well as the individual optically active enantiomers of which the abovementioned racemates are made up.

The new compounds of general formula (I) and the physiologically acceptable salts thereof have valuable pharmacological properties, based on their selective CGRP-antagonistic properties. The invention further relates to pharmaceutical compositions containing these compounds, their use and the preparation thereof.

The new compounds of general formula I and the physiologically acceptable salts thereof have CGRP-antagonistic properties and exhibit good affinities in CGRP receptor binding studies. The compounds display CGRP-antagonistic properties in the pharmacological test systems described hereinafter.

The following experiments were carried out to demonstrate the affinity of the abovementioned compounds for human CGRP-receptors and their antagonistic properties:



#### A. Binding studies with SK-N-MC cells (expressing the human CGRP receptor)

---

SK-N-MC cells are cultivated in "Dulbecco's modified Eagle medium". The medium is removed from confluent cultures. The cells are washed twice with PBS buffer (Gibco 041-04190 M), detached by the addition of PBS buffer mixed with 0.02% EDTA, and isolated by centrifuging. After resuspension in 20 ml of "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO<sub>3</sub> 16.2, MgSO<sub>4</sub> 0.8, NaHPO<sub>4</sub> 1.0, CaCl<sub>2</sub> 1.8, D-glucose 5.5, HEPES 30, pH 7.40] the cells are centrifuged twice at 100 x g and resuspended in BSS. After the number of cells has been determined, the cells are homogenised using an Ultra-Turrax and centrifuged for 10 minutes at 3000 x g. The supernatant is discarded and the pellet is recentrifuged in Tris buffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40) enriched with 1% bovine serum albumin and 0.1% bacitracin, and resuspended (1 ml / 1000000 cells). The homogenised product is frozen at -80°C. The membrane preparations are stable for more than 6 weeks under these conditions.

After thawing, the homogenised product is diluted 1:10 with assay buffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40) and homogenised for 30 seconds with an Ultra-Turrax. 230 µl of the homogenised product are incubated for 180 minutes at ambient temperature with 50 pM <sup>125</sup>I-iodotyrosyl-Calcitonin-Gen-Related Peptide (Amersham) and increasing concentrations of the test substances in a total volume of 250 µl. The incubation is ended by rapid filtration through GF/B-glass fibre filters treated with polyethyleneimine (0.1%) using a cell harvester. The protein-bound radioactivity is measured using a gamma counter. Non-specific binding is defined as the bound radioactivity in the presence of 1 µM human CGRP-alpha during incubation.

The concentration binding curves are analysed using computer-aided non-linear curve matching.

The compounds mentioned hereinbefore show  $IC_{50}$  values  $\leq 10000$  nM in the test described.

#### B. CGRP Antagonism in SK-N-MC cells

---

SK-N-MC cells (1 million cells) are washed twice with 250  $\mu$ l incubation buffer (Hanks' HEPES, 1 mM 3-isobutyl-1-methylxanthine, 1% BSA, pH 7.4) and pre-incubated at 37°C for 15 minutes. After the addition of CGRP (10  $\mu$ l) as agonist in increasing concentrations ( $10^{-11}$  to  $10^{-6}$  M), or additionally the substance in 3 to 4 different concentrations, the mixture is incubated for another 15 minutes.

Intracellular cAMP is then extracted by the addition of 20  $\mu$ l of 1M HCl and centrifugation (2000 x g, 4°C, for 15 minutes). The supernatants are frozen in liquid nitrogen and stored at -20°C.

The cAMP contents of the samples are determined by radioimmunoassay (Messrs. Amersham) and the  $pA_2$  values of antagonistically acting substances are determined graphically.

The compounds of general formula I exhibit CGRP-antagonistic properties in the *in vitro* test model described, in a dosage range between  $10^{-12}$  and  $10^{-5}$  M.

In view of their pharmacological properties the compounds of general formula I and the salts thereof with physiologically acceptable acids are thus suitable for the acute and prophylactic treatment of headaches, particularly migraine or cluster headaches. Moreover, the compounds of general formula I also have a positive effect on the following diseases: non-insulin-dependent diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovascular diseases, morphine tolerance, diarrhoea caused by clostridium toxin, skin diseases, particularly thermal and radiation-induced skin damage including sunburn, inflammatory diseases, e.g. inflammatory diseases of the joints (arthritis), neurogenic inflammation of the oral mucosa, inflammatory lung diseases, allergic rhinitis, asthma, diseases

accompanied by excessive vasodilatation and resultant reduced blood supply to the tissues, e.g. shock and sepsis. In addition, the compounds according to the invention have a general pain-relieving effect. The symptoms of menopausal hot flushes caused by vasodilatation and increased blood flow in oestrogen-deficient women and hormone-treated patients with prostate carcinoma are favourably affected by the CGRP-antagonists of the present application in a preventive and acute-therapeutic capacity, this therapeutic approach being distinguished from hormone replacement by the absence of side effects.

The dosage required to achieve a corresponding effect is conveniently 0.0001 to 3 mg/kg of body weight, preferably 0.01 to 1 mg/kg of body weight, when administered intravenously or subcutaneously and 0.01 to 10 mg/kg of body weight, preferably 0.1 to 10 mg/kg of body weight when administered orally, nasally or by inhalation, 1 to 3 x a day in each case.

If the treatment with CGRP antagonists and/or CGRP release inhibitors is given as a supplement to conventional hormone substitution, it is advisable to reduce the doses specified above, in which case the dosage may be from 1/5 of the lower limits mentioned above up to 1/1 of the upper limits specified.

The compounds prepared according to the invention may be administered either on their own or optionally in combination with other active substances for the treatment of migraine by intravenous, subcutaneous, intramuscular, intrarectal, intranasal route, by inhalation, transdermally or orally, while aerosol formulations are particularly suitable for inhalation. The combinations may be administered either simultaneously or sequentially.

Categories of active substance which may be used in the combination include e.g. antiemetics, prokinetics, neuroleptics, antidepressants, neurokinine antagonists, anticonvulsants, histamine-H1 receptor antagonists, antimuscarinics,  $\beta$ -blockers,  $\alpha$ -agonists and  $\alpha$ -antagonists, ergot alkaloids, mild analgesics, non-steroidal antiinflammatories, corticosteroids, calcium

antagonists, 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists or other anti-migraine agents, which may be formulated together with one or more inert conventional carriers and/or diluents, e.g. with corn starch, lactose, glucose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, polyvinyl pyrrolidone, citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol, water/glycerol, water/sorbitol, water/polyethylene glycol, propylene glycol, cetylstearyl alcohol, carboxymethylcellulose or fatty substances such as hard fat or suitable mixtures thereof, into conventional galenic preparations such as plain or coated tablets, capsules, powders, suspensions, solutions, metered dose aerosols or suppositories.

Thus other active substances which may be used for the combinations mentioned above include for example the non-steroidal antiinflammatories acclofenac, acemetacin, acetylsalicylic acid, azathioprine, diclofenac, diflunisal, fenbufen, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, leflunomide, lornoxicam, mefenamic acid, naproxen, phenylbutazone, piroxicam, sulphasalazine, zomepirac or the pharmaceutically acceptable salts thereof as well as meloxicam and other selective COX2-inhibitors, such as for example rofecoxib and celecoxib.

It is also possible to use ergotamine, dihydroergotamine, metoclopramide, domperidone, diphenhydramine, cyclizine, promethazine, chlorpromazine, vigabatrin, timolol, isometheptene, pizotifen, botox, gabapentin, topiramate, riboflavin, montelukast, lisinopril, prochloroperazine, dexamethasone, flunarizine, dextropropoxyphene, meperidine, metoprolol, propranolol, nadolol, atenolol, clonidine, indoramin, carbamazepine, phenytoin, valproate, amitriptyline, lidocaine or diltiazem and other 5-HT<sub>1B/1D</sub>-agonists such as, for example, almotriptan, avitriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan and zolmitriptan.

The dosage of these active substances is expediently 1/5 of the lowest recommended dose to 1/1 of the normally recommended dose, i.e. for example 20 to 100 mg of sumatriptan.

The invention further relates to the use of the compounds according to the

invention as valuable adjuvants for the production and purification (by affinity chromatography) of antibodies as well as in RIA and ELISA assays, after suitable radioactive labelling, for example by tritiation of suitable precursors, for example by catalytic hydrogenation with tritium or replacing halogen atoms with tritium, and as a diagnostic or analytical adjuvant in neurotransmitter research.

## Experimental section

As a rule, melting points, IR, UV,  $^1\text{H}$ -NMR and/or mass spectra have been obtained for the compounds prepared. Unless otherwise stated,  $R_f$  values were obtained using ready-made silica gel TLC plates 60 F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt, Item no. 1.05714) without chamber saturation. The  $R_f$  values obtained under the name Alox were obtained using ready-made aluminium oxide 60 F<sub>254</sub> TLC plates (E. Merck, Darmstadt, item no. 1.05713) without chamber saturation. The ratios given for the eluants relate to units by volume of the solvent in question. For chromatographic purification, silica gel made by Millipore (MATREX<sup>TM</sup>, 35-70  $\mu\text{m}$ ) was used. If no detailed information is given as to the configuration, it is not clear whether it is a pure enantiomer or whether partial or even complete racemisation has occurred.

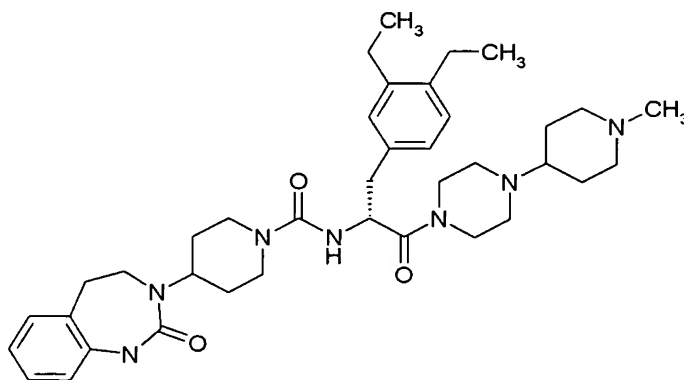
The following abbreviations are used in the description of the experiments:

AcOH:	acetic acid
CDT:	1,1'-carbonyldi-(1,2,4-triazole)
DMF:	dimethylformamide
EtOAc:	ethyl acetate
EtOH:	ethanol
HOBt:	1-hydroxybenzotriazol-hydrate
MeOH:	methanol
RT:	ambient temperature
TBTU:	2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborate
THF:	tetrahydrofuran

Example 1

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide

---



## 1a) 3,4-Diethylbenzoic acid

152.8 mL (3.0 mol) of bromine was slowly added dropwise to an ice-cooled solution of 394.8 g (9.87 mol) of NaOH in 3.3 L of water. Then at 10°C a solution of 174 g (0.99 mol) of 1-(3,4-diethyl-phenyl)-ethanone in 400 mL of 1,4-dioxane was added dropwise to this solution. It was stirred for two hours at RT, the bromine form obtained was separated off, the aqueous phase was washed twice with 400 mL of diethyl ether and adjusted to pH ~3 with semiconcentrated HCl. The precipitated product was suction filtered, washed with water and recrystallised from petroleum ether. The desired product was obtained in the form of a white solid.

Yield: 100.0 g (57% of theory)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> 177

## 1b) 3,4-(diethyl-phenyl)-methanol

A solution of 90 g (0.51 mol) of 3,4-diethylbenzoic acid in 300 mL of THF was

added dropwise at RT to the suspension of 20.8 g (0.55 mol) of lithium aluminium hydride in 1.5 L THF. The mixture was stirred for 30 minutes at RT and refluxed for 1 hour. While cooling with ice 15 ml of 20% aqueous NaOH was added dropwise and then sufficient water until a granular precipitate was formed. The precipitate was suction filtered, washed twice with THF and the filtrate was evaporated down under reduced pressure. The desired product was obtained in the form of a yellow oil.

Yield: 75.0 g (90% of theory)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> 163

1c) 4-bromomethyl-1,2-diethyl-benzene

16.1 mL (0.17 mol) of phosphorus tribromide was added dropwise to the solution of 81.0 g (0.49 mol) of 3,4-(diethyl-phenyl)-methanol in 500 mL of diethyl ether while cooling with ice. The reaction mixture was stirred for 30 minutes at 30°C, carefully poured onto ice, neutralised by the addition of NaHCO<sub>3</sub> solution and exhaustively extracted with diethyl ether. The combined diethyl ether extracts were dried and evaporated down under reduced pressure. 104.0 g (92%) of an oil were obtained, which was further reacted without any further purification.

EI-MS: M<sup>+</sup> 226/228 (Br)

1d) (*R*)-2-amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-*N*-methyl-propionamide

In a three-necked flask 250 mL of a 1 molar solution of lithium-bis-(trimethylsilyl)-amide (250 mmol) and 15.4 g (64.1 mmol) of (1*S*,2*S*)-pseudoephedrine-glycinamide hydrate were added to 500 mL of THF under nitrogen and while cooling with ice. The mixture was stirred for 1.5 hours at 0°C, slowly combined with 15.4 g (67.1 mmol) of 4-bromomethyl-1,2-diethyl-benzene, dissolved in 10 mL of THF, and stirred for 2 hours at 0°C. While

cooling with ice 10 mL of water and 6 mL semiconcentrated HCl were added dropwise, stirred for a further 20 minutes and made alkaline with concentrated aqueous ammonia solution. The reaction mixture was exhaustively extracted with EtOAc, the combined organic phases were dried and evaporated down under reduced pressure. The residue remaining was purified through silica gel. The desired product was obtained in the form of a solid.

Yield: 7.4 g (31% of theory )

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 369

1e) (*R*)-2-amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionic acid

A mixture of 7.8 g (21.2 mmol) of (*R*)-2-amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-*N*-methyl-propionamide, 50 mL of water and 50 mL of 1,4-dioxane was refluxed for 7 days. The reaction mixture was evaporated down under reduced pressure, the residue remaining was stirred with EtOH and suction filtered. The desired product was obtained in the form of a white solid.

Yield: 4.0 g (85% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 222; (M-H)<sup>-</sup> 220

R<sub>f</sub> = 0.25 (eluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/cyclohexane/conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 70/15/15/2)

1f) (*R*)-2-*tert*.-butoxycarbonylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionic acid

A mixture of 4.0 g (18.1 mmol) of (*R*)-2-amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionic acid, 4.2 g (39.2 mmol) of sodium carbonate, 100 mL of water and 25 mL of THF was combined with 5.0 g (22.2 mmol) of di-*tert*.-butyldicarbonate, dissolved in 25 mL of THF, while cooling with ice. It was stirred for 30 minutes while cooling with ice and for 3 hours at RT. The organic phase was separated off and the aqueous phase was repeatedly extracted with diethyl ether. The combined organic phases were extracted with 15% aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution, the combined aqueous phases were acidified with 1 molar



KHSO<sub>4</sub> solution and exhaustively extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated down under reduced pressure. The desired product was obtained in the form of a colourless oil.

Yield: 4.9 g (84% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 320

R<sub>f</sub> = 0.33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/cyclohexane/ conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 70/15/15/2)

1g) tert. butyl {(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbaminate

A mixture of 4.9 g (15.25 mmol) of (R)-2-*tert.*-butoxycarbonylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionic acid, 5.3 g (16.5 mmol) of TBTU, 2.1 g (15.23 mmol) of HOBt, 17 mL *N*-ethyldiisopropylamine, 15 mL of DMF and 150 mL of THF was stirred for 30 minutes at RT, combined with 6.2 g (19.9 mmol) of 1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazine and stirred for a further 4 hours. The reaction mixture was evaporated down under reduced pressure, the residue remaining was combined with 15% aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution and extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, evaporated down and the residue remaining was purified through silica gel. The desired product was obtained in the form of a pale yellow oil.

Yield: 5.0 g (67% of theory)

EI-MS: M<sup>+</sup> 486

R<sub>f</sub> = 0.56 (eluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/cyclohexane/conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 70/15/15/2)

1h) (R)-2-amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propan-1-one

A mixture of 5.0 g (10.27 mmol) of tert. butyl {(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbaminate, 100 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and 20 mL of trifluoroacetic acid was stirred for 1.5 hours at RT. The

reaction mixture was then evaporated down under reduced pressure, the residue combined with 15% aqueous  $K_2CO_3$  solution and extracted exhaustively with  $CH_2Cl_2$ . The combined organic extracts were dried and evaporated down under reduced pressure. The desired product was obtained in the form of a bright yellow oil.

Yield: 3.6 g (91% of theory)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  387

$R_f$  = 0.22 (eluant:  $CH_2Cl_2$ /MeOH/cyclohexane/conc. aqueous  $NH_3$  = 70/15/15/2)

1i) 1-[3,4-diethyl-*N*-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-*D*-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazine

1.70 g (4.39 mmol) of (*R*)-2-amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propan-1-one, dissolved in 25 mL of THF, was slowly added dropwise to the ice-cooled mixture of 75 mL of THF and 0.80 g (4.63 mmol) of CDT. Then the mixture was stirred for 30 minutes in the ice bath and for a further 45 minutes at RT before the solution of 1.1 g (4.48 mmol) of 3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]-diazepin-2-one in 20 mL of DMF was added and refluxed for 4 hours. The reaction mixture was evaporated down under reduced pressure, the residue was combined with 50 mL of 15% aqueous  $K_2CO_3$  solution and exhaustively extracted with  $CH_2Cl_2$ . The combined organic extracts were washed with water, dried over  $MgSO_4$ , evaporated down and purified through silica gel. The crystallisation was from acetone. The desired product was obtained in the form of a crystalline solid.

Yield: 1.2 g (42% of theory)

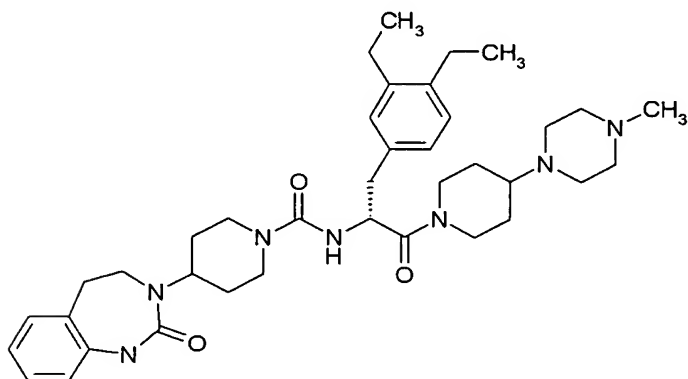
ESI-MS:  $(M+H)^+$  658

$R_f$  = 0.28 ( $CH_2Cl_2$ /MeOH/cyclohexane/ conc. aqueous  $NH_3$ = 70/15/15/2)

## Example 2

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide

---



2a) tert. butyl {(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbaminate

4.2 mL *N*-ethyldiisopropylamine were added to a mixture of 3.7 g (11.52 mmol) of (*R*)-2-*tert*.-butoxycarbonylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionic acid, 3.9 g (12 mmol) of TBTU, 1.7 g (12 mmol) of HOBt and 2.2 g (11.6 mmol) of 1-methyl-4-piperidin-4-yl-piperazine in 100 mL of THF and the reaction mixture was stirred overnight at RT. The reaction mixture was evaporated down under reduced pressure, the residue remaining was combined with aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated down. The desired product was obtained in the form of a pale yellow oil.

Yield: 5.5 g (97% of theory)

R<sub>f</sub> = 0.5 (Alox, eluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 30/1)

2b) (*R*)-2-amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-one

A mixture of 5.4 g (11.1 mmol) of tert. butyl {(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-

methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbaminat, 100 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and 20 mL of trifluoroacetic acid was stirred for 4 hours at RT. The reaction mixture was added dropwise to  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solution, stirred for 10 minutes, the organic phase was then separated off and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed in vacuo. The desired product was obtained in the form of a bright yellow oil.

Yield: 4.2 g (98% of theory)

$R_f$  = 0.54 (Alox, eluant:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  = 19/1)

2c) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide

4.1 g (10.61 mmol) of (R)-2-amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-one, dissolved in 50 mL of THF, were slowly added dropwise to the ice-cooled mixture of 150 mL of THF and 1.9 g (11.2 mmol) of CDT. Then the mixture was stirred for 30 minutes in the ice bath and for a further 45 minutes at RT before the solution of 2.7 g (11 mmol) of 3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one in 20 mL of DMF was added and the mixture was refluxed for 4 hours. The reaction mixture was evaporated down under reduced pressure, the residue was combined with aqueous  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solution and exhaustively extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with water, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , evaporated down and purified over aluminium oxide. The crystallisation was from acetone. The desired product was obtained in the form of a crystalline solid.

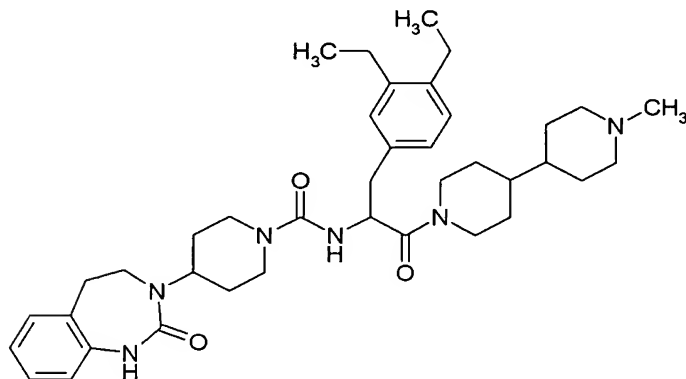
Yield: 4.2 g (60% of theory)

$R_f$  = 0.32 (Alox, eluant:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  = 30/1)

### Example 3

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide

---



3a) diethyl 2-acetylamino-2-(3,4-diethyl-benzyl)-malonate

Under a nitrogen atmosphere 8.14 g (354 mmol) of sodium were added batchwise to 200 mL of absolute EtOH and stirred until completely dissolved. 76.9 g (354 mmol) of diethyl 2-acetylamino-2-(3,4-diethyl-benzyl)-malonate were then added to this solution, whereupon the sodium salt formed was precipitated. After the addition of 150 mL of 1,4-dioxane a solution of 80 g (352 mmol) of 4-bromomethyl-1,2-diethyl-benzene in 500 mL of 1,4-dioxane was added dropwise to this suspension. The reaction solution was kept for 2 hours at 50°C and then stirred overnight at RT. The solvent was distilled off in vacuo, the oily residue was combined with water, whereupon the product was obtained in the form of white crystals. These were suction filtered, washed with water and reacted without any further purification.

$R_f = 0.35$  (eluant: petroleum ether/EtOAc = 2/1)

3b) (R,S)-2-amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionic acid

The crude product described in Example 3a) was dissolved in 250 mL of AcOH and combined with 250 mL of conc. HCl and 150 mL of water. The reaction solution was refluxed for 3 hours, the solvent was concentrated by

evaporation in vacuo, the residue was taken up in EtOH, the precipitate formed was suction filtered and washed with diethyl ether.

Yield: 45 g (57% of theory)  
 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 222  
 R<sub>f</sub> = 0.35 (eluant: EtOAc/MeOH/AcOH = 90/10/3)

3c) methyl 2-amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionate

41 g (159 mmol) of (*R,S*)-2-amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionic acid were combined with 300 mL of HCl-saturated MeOH and left to stand overnight at RT, during which time the desired hydrochloride precipitated out. It was heated to 50°C, whereupon HCl was given off and the product went back into solution. The solution was evaporated down to 1/3 of its original volume in vacuo, the precipitated product was stirred with diethyl ether, suction filtered and washed twice with diethyl ether. The crude product was reacted without any further purification.

Yield: 42 g (97% of theory)  
 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 236  
 R<sub>f</sub> = 0.7 (eluant: MeOH)

3d) methyl 3-(3,4-diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionate

7.4 g (45 mmol) of CDT were added to a solution of 10.5 g (44.6 mmol) of methyl 2-amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionate in 250 mL of THF cooled to 0°C and stirred for a further 30 minutes at this temperature. Then 10.9 g (44.6 mmol) of 3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-one was added and the reaction solution was kept for a further 20 minutes at this temperature before being refluxed for 30 minutes. The solvent was removed in vacuo, the residue was taken up in saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, exhaustively extracted with diethyl ether/EtOAc (1:1) and dried over MgSO<sub>4</sub>. After elimination of the

desiccant and solvent the crude product was reacted without any further purification.

Yield: quantitative

R<sub>f</sub> = 0.6 (eluant: EtOAc/petroleum ether = 6/4)

3e) 3-(3,4-diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionic acid

26 g of the crude product described in 3d) were dissolved in 200 mL EtOH, combined with 2.3 g (55 mmol) of LiOH and stirred overnight. The reaction solution was concentrated by evaporation in vacuo, the residue was taken up with water, extracted with diethyl ether, acidified with citric acid solution and exhaustively extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub> and after removal of the desiccant and solvent reacted without any further purification.

Yield: 19 g (75% of theory)

R<sub>f</sub> = 0.1 (eluant: EtOAc/petroleum ether 6/4)

3f) 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide

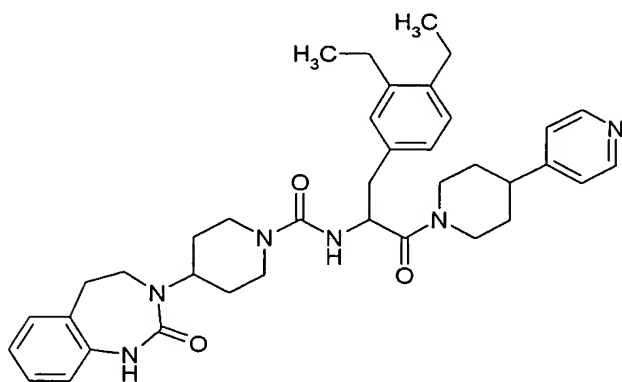
0.3 mL of triethylamine, 323 mg (1.01 mmol) of TBTU, 155 mg (1.01 mmol) of HOBt and 184 mg (1.01 mmol) of methyl-[4,4']bipiperidiny were added to a solution of 500 mg (1.02 mmol) of 3-(3,4-diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionic acid in 50 mL of THF and stirred for 4 hours at RT and 2 hours at 40°C. The reaction mixture was evaporated down, the residue was stirred with 40 mL of saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, the precipitated product was suction filtered, washed twice with water and triturated with EtOH. The white substance precipitated was suction filtered and washed twice with diethyl ether.

Yield: 420 mg (63% of theory)  
 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 657  
 R<sub>f</sub> = 0.45 (eluant: MeOH)

#### Example 4

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amide

---



The product was obtained analogously to Example 3f) from 500 mg (1.02 mmol) of 3-(3,4-diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionic acid and 164 mg (1.01 mmol) of 1,2,3,4,5,6-hexahydro-[4,4']bipyridinyl.

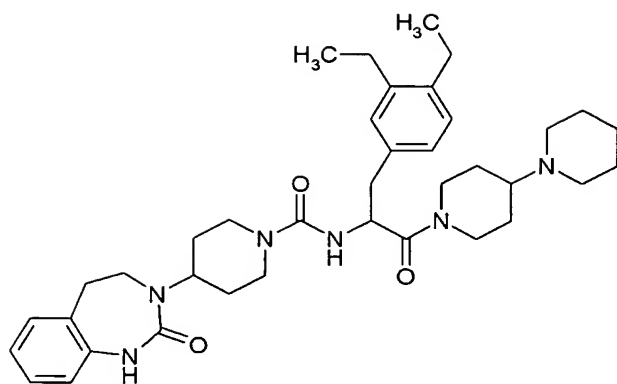
Yield: 270 mg (42% of theory)  
 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 637  
 R<sub>f</sub> = 0.55 (eluant: MeOH)

#### Example 5

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide

---





The product was obtained analogously to Example 3f) from 500 mg (1.02 mmol) of 3-(3,4-diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionic acid and 170 mg (1.01 mmol) of [1,4']-bipiperidinyl.

Yield: 240 mg (37% of theory)

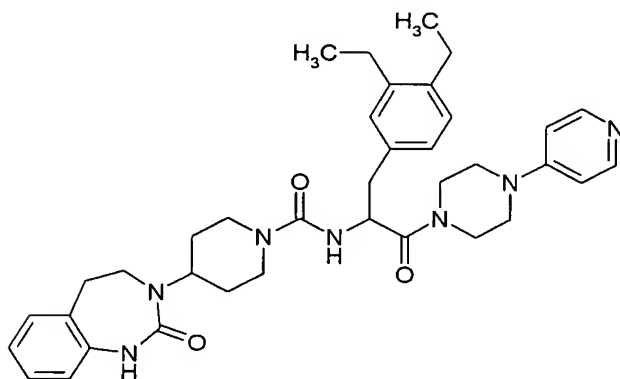
ESI-MS:  $(M+H)^+$  643

$R_f$  = 0.55 (eluant: MeOH)

#### Example 6

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amide

---



The product was obtained analogously to Example 3f) from 500 mg (1.02 mmol) of 3-(3,4-diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-

benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionic acid and 165 mg (1.01 mmol) of 1-pyridin-4-yl-piperazine.

Yield: 370 mg (57% of theory)

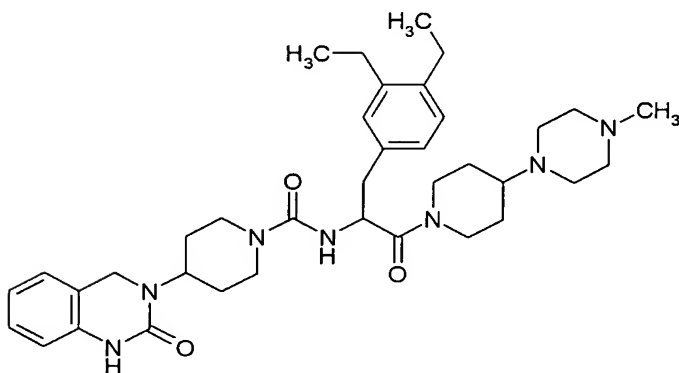
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 638

R<sub>f</sub> = 0.45 (eluant: MeOH)

### Example 7

4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide

---



7a) methyl 3-(3,4-diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionate

3.3 mL *N*-ethyldiisopropyl-amine and 2.06 g (12.6 mmol) of CDT were added to an ice-cooled solution of 2.95 g (12.54 mmol) of methyl 2-amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionate in 200 mL of THF and stirred for a further 90 minutes at 0-10°C. Then 20 mL of DMF were added, the mixture was stirred for a further 30 minutes, 2.91 g (12.6 mmol) of 3-piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one were added and the suspension was refluxed for 10 hours. The reaction mixture was evaporated down in vacuo, combined with semisaturated NaHCO<sub>3</sub> solution, exhaustively extracted with EtOAc and dried

over MgSO<sub>4</sub>. After elimination of the desiccant and solvent the crude product was reacted without any further purification.

Yield: 6.0 g (97% of theory)

R<sub>f</sub> = 0.8 (eluant: EtOAc/MeOH/AcOH = 30/10/1)

7b) 3-(3,4-diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionic acid

The crude product (6 g, 11.84 mmol) described in 7a) was placed in 120 mL MeOH, combined with 40 mL 1M aqueous NaOH (40 mmol) and refluxed for 5 hours. The reaction mixture was concentrated by evaporation in vacuo, the residue was combined with 150 mL of water and 40 mL 1M HCl, exhaustively extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>. After elimination of the desiccant and solvent the residue was triturated with diisopropylether and suction filtered.

Yield: 3.5 g (62% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 479

R<sub>f</sub> = 0.5 (eluant: petroleum ether/EtOAc/AcOH = 70/30/3)

7c) 4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide

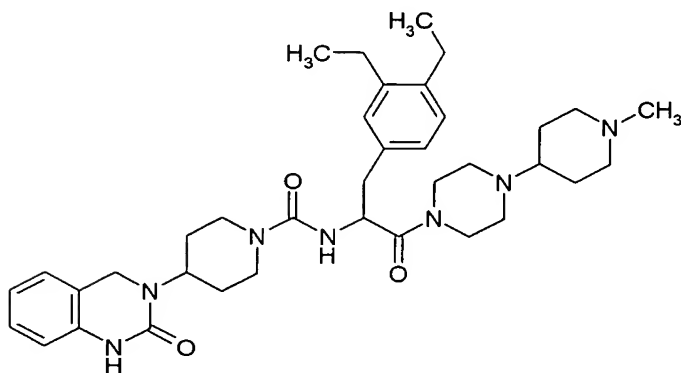
336 mg (1.05 mmol) of TBTU, 161 mg (1.05 mmol) of HOBt, 0.75 mL of triethylamine and 192 mg (1.05 mmol) of 1-methyl-4-piperidin-4-yl-piperazine were added to a solution of 500 mg (1.05 mmol) of 23-(3,4-diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionic acid in 100 mL of THF, and stirred for 4h at RT and 2 hours at 40°C. The solvent was removed in vacuo, the residue taken up in 40 mL of saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, exhaustively extracted with EtOAc and dried over MgSO<sub>4</sub>. After elimination of the desiccant and solvent the crude product was purified by chromatography (silica gel, MeOH/ conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 100/3).

Yield: 350 mg (52% of theory)  
 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 644  
 R<sub>f</sub> = 0.3 (eluant: MeOH/ conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 100/3)

### Example 8

4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide

---



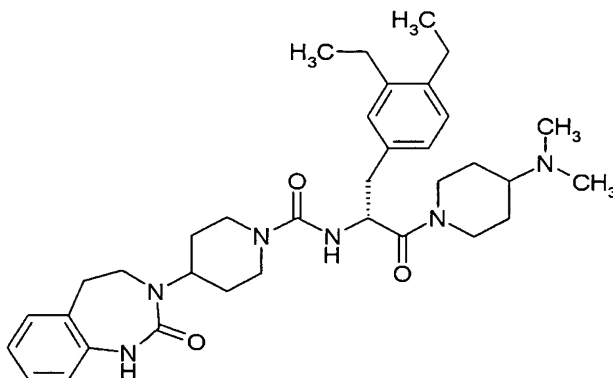
336 mg (1.05 mmol) of TBTU, 161 mg (1.05 mmol) of HOBt, 1.02 mL triethylamine and 326 mg (1.05 mmol) of 1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazine (used as the tris-hydrochloride) were added to a solution of 500 mg (1.05 mmol) of 23-(3,4-diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionic acid in 100 mL of THF, stirred for 4 hours at RT and 2 hours at 40°C. The solvent was removed in vacuo, the residue was stirred with 40 mL of saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, the precipitated product was suction filtered, taken up in MeOH and purified by chromatography over silica gel (eluant: MeOH). The product fractions were evaporated down, the residue triturated with diethyl ether, suction filtered, washed twice with diethyl ether and dried.

Yield: 120 mg (18% of theory)  
 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 644

$R_f =$  0.35 (eluant: MeOH/ conc. aqueous  $\text{NH}_3 = 100/3$ )

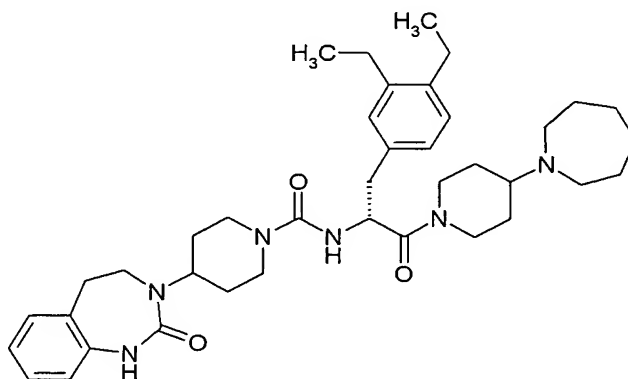
### Example 9

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide



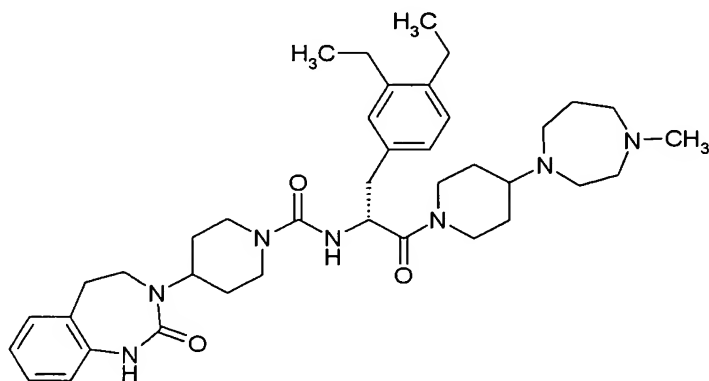
### Example 10

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amide

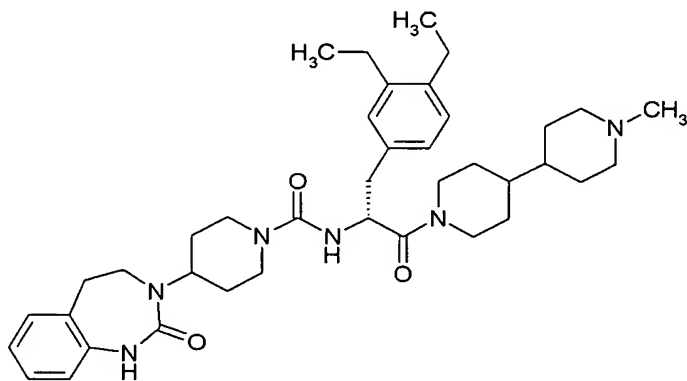


Example 11

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide

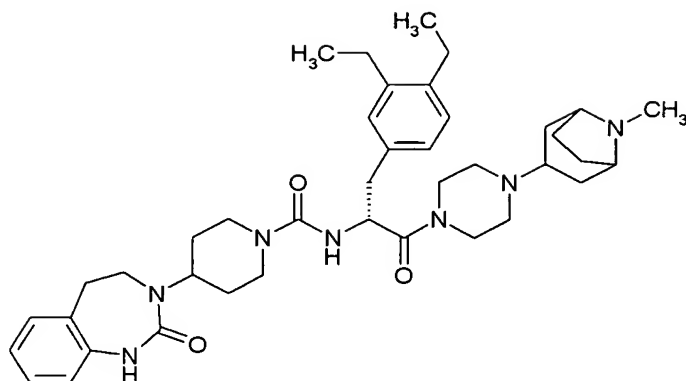
Example 12

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide

Example 13

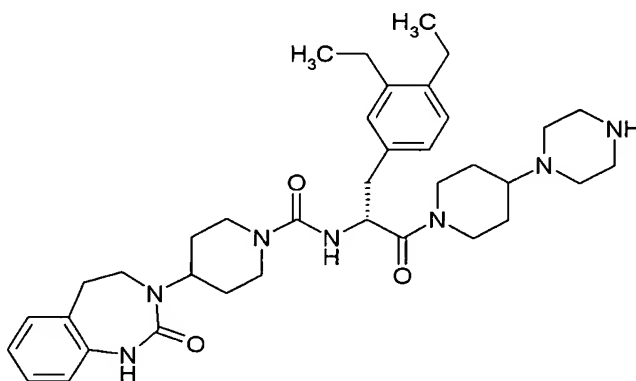
4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide

piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide



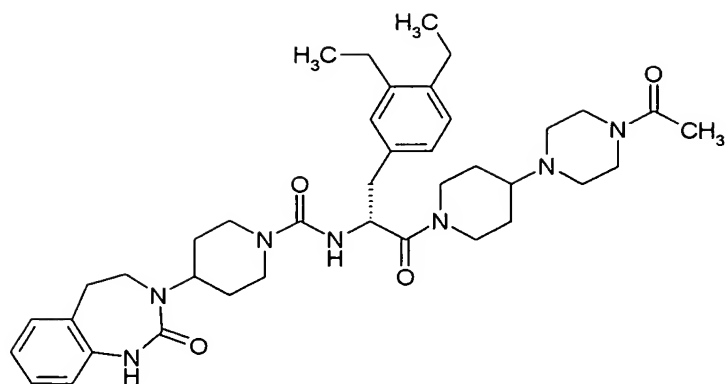
#### Example 14

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amide



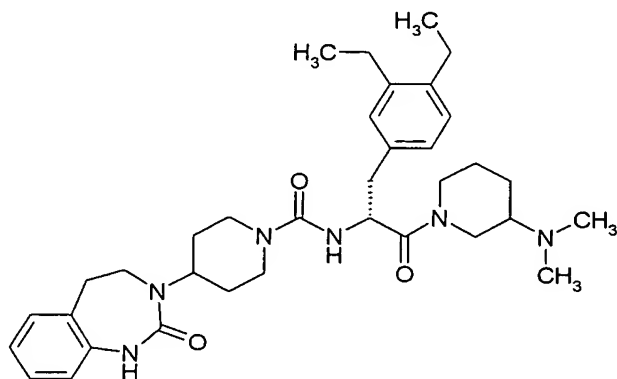
#### Example 15

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide



### Example 16

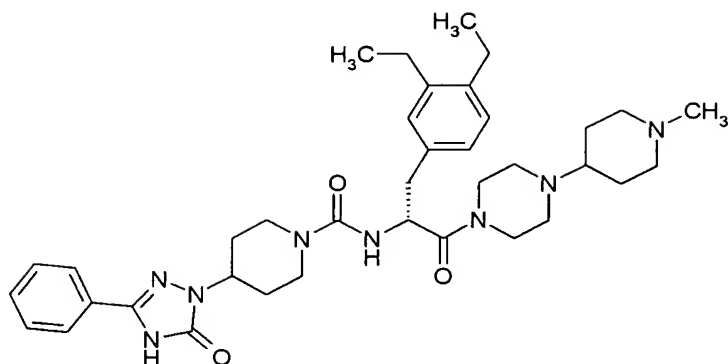
4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide



### Example 17

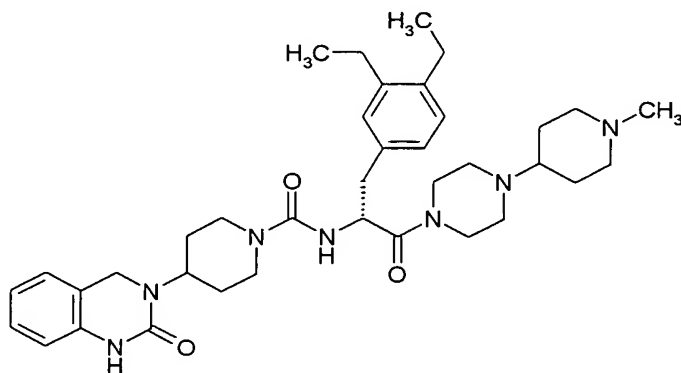
4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amide





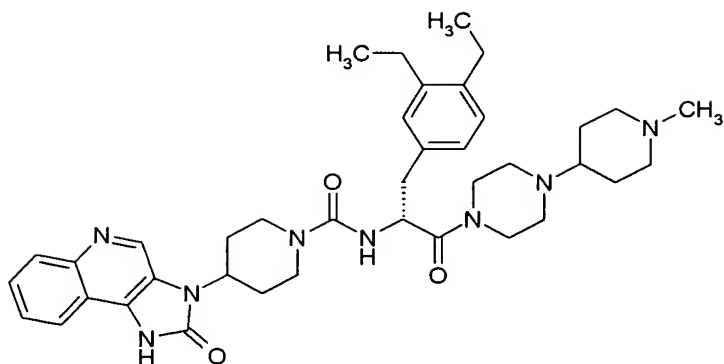
### Example 18

4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide



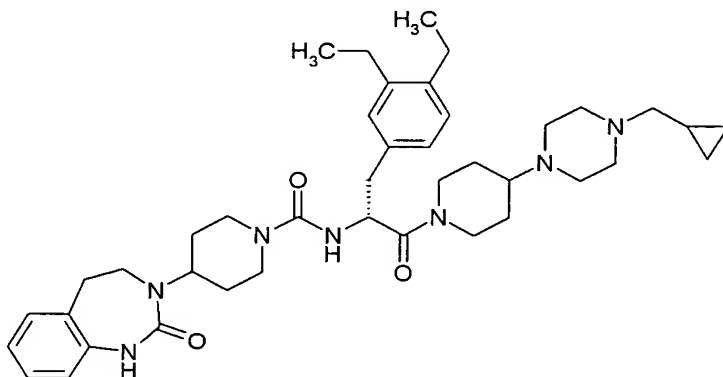
### Example 19

4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide



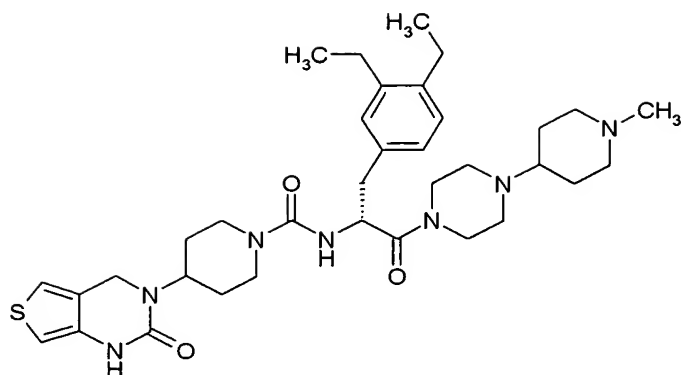
### Example 20

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide



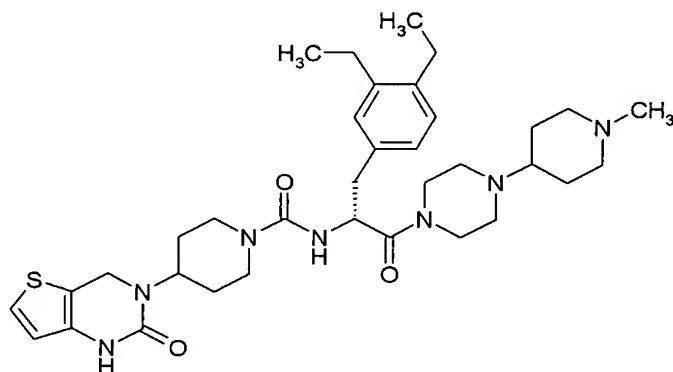
### Example 21

4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amide



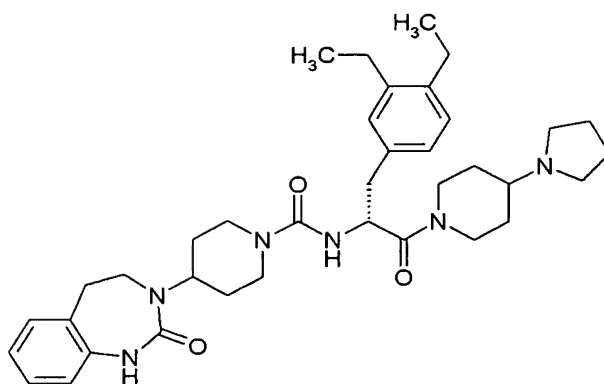
### Example 22

4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide



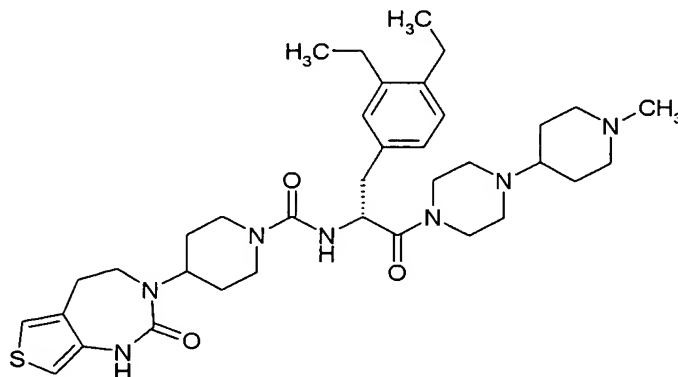
### Example 23

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amide



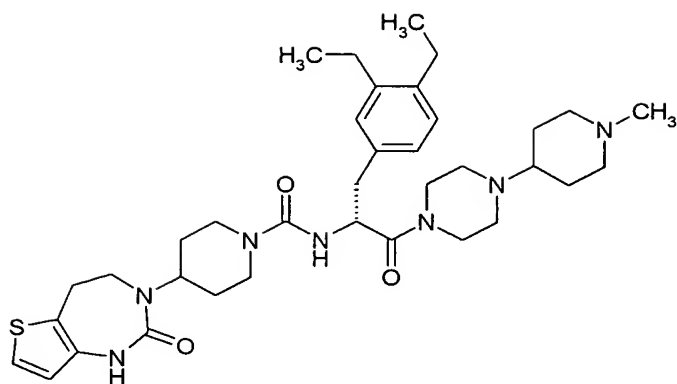
#### Example 24

4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide



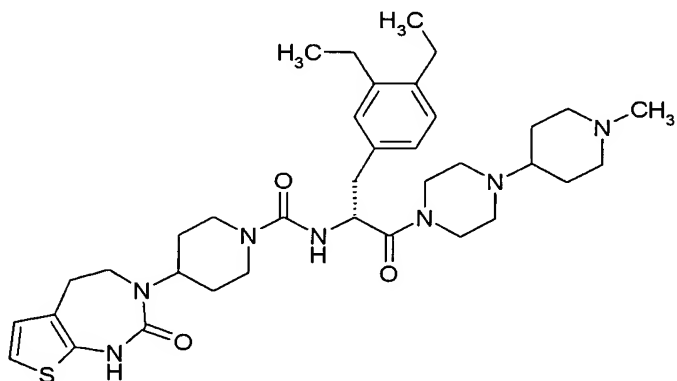
#### Example 25

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide



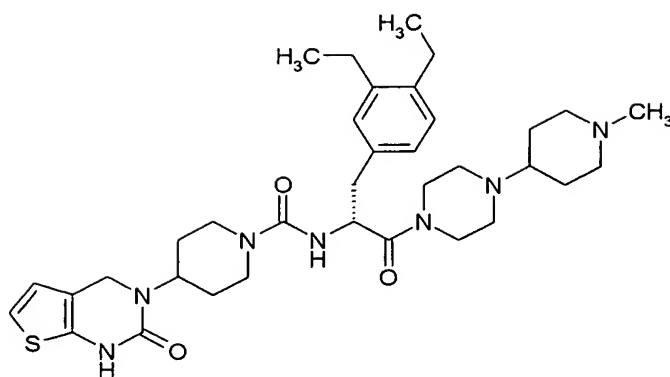
### Example 26

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide



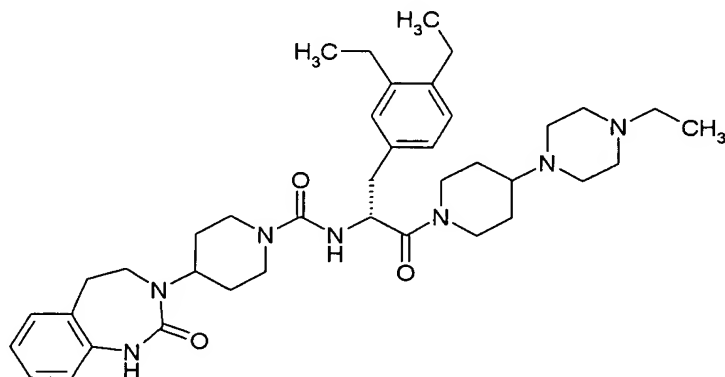
### Example 27

4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide



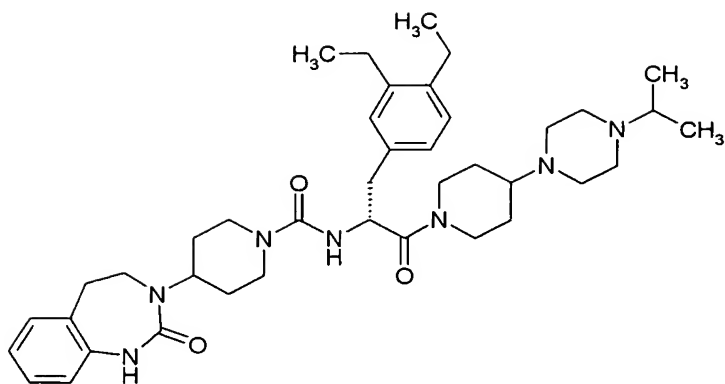
### Example 28

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide



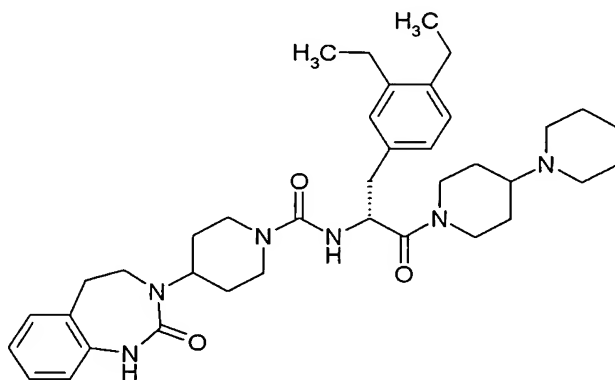
### Example 29

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-{{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide



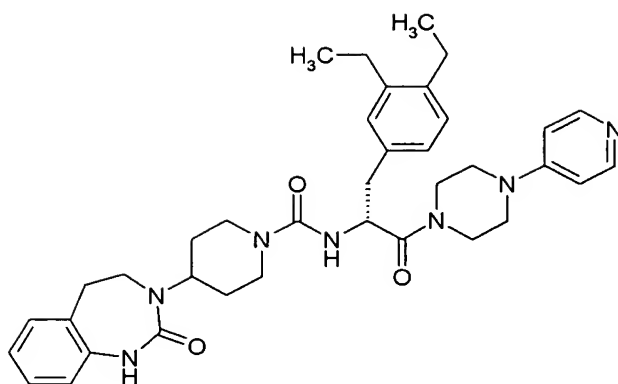
### Example 30

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide



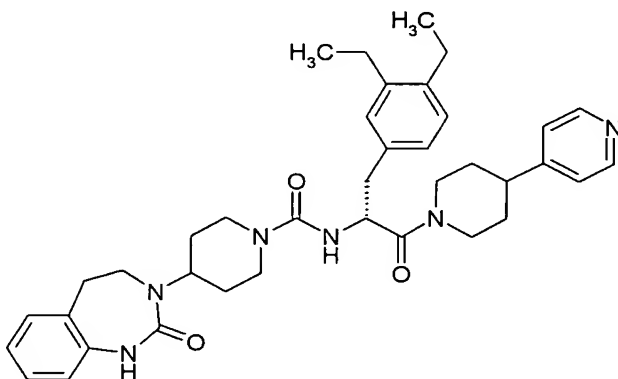
### Example 31

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amide



### Example 32

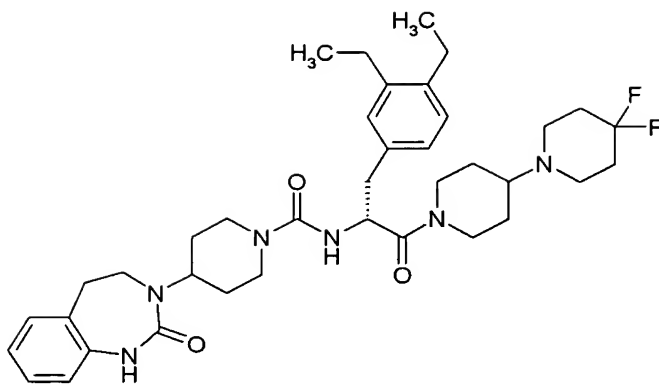
4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amide



### Example 33

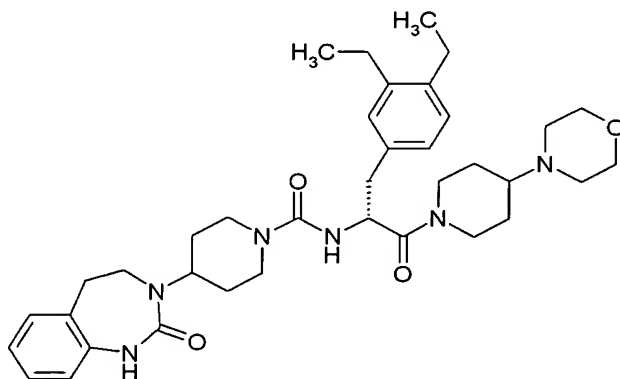
4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4,4-difluoro-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl]-amide





### Example 34

4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic acid-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide



The following Examples describe the preparation of pharmaceutical formulations which contain as active substance any desired compound of general formula (I):

### Example I

Capsules for powder inhalation containing 1 mg of active ingredient

Composition:

1 capsule for powder inhalation contains:

active ingredient	1.0 mg
lactose	20.0 mg
hard gelatine capsules	<u>50.0 mg</u>
	71.0 mg

Method of preparation:

The active ingredient is ground to the particle size required for inhaled substances. The ground active ingredient is homogeneously mixed with the lactose. The mixture is transferred into hard gelatine capsules.

Example II

Inhalable solution for Respimat<sup>®</sup> containing 1 mg of active ingredient

Composition:

1 puff contains:

active ingredient	1.0 mg
benzalkonium chloride	0.002 mg
disodium edetate	0.0075 mg
purified water ad	15.0 µl

Method of preparation:

The active ingredient and benzalkonium chloride are dissolved in water and transferred into Respimat<sup>®</sup> cartridges.

Example III

Inhalable solution for nebulisers containing 1 mg of active ingredient

Composition:

1 vial contains:

active ingredient	0.1 g
-------------------	-------

sodium chloride	0.18 g
benzalkonium chloride	0.002 g
purified water ad	20.0 ml

Method of preparation:

The active ingredient, sodium chloride and benzalkonium chloride are dissolved in water.

Example IVPropellant gas-operated metering aerosol containing 1 mg of active ingredient

## Composition:

1 puff contains:

active ingredient	1.0 mg
lecithin	0.1 %
propellant gas ad	50.0 µl

Method of preparation:

The micronised active ingredient is homogeneously suspended in the mixture of lecithin and propellant gas. The suspension is transferred into a pressurised container with a metering valve.

Example VNasal spray containing 1 mg of active ingredient

## Composition:

active ingredient	1.0 mg
sodium chloride	0.9 mg
benzalkonium chloride	0.025 mg
disodium edetate	0.05 mg
purified water ad	0.1 ml

Method of preparation:

The active ingredient and the excipients are dissolved in water and transferred into a suitable container.

Example VIInjectable solution containing 5 mg of active substance per 5 ml

## Composition:

active substance	5 mg
glucose	250 mg
human serum albumin	10 mg
glycofurol	250 mg
water for injections ad	5 ml

Preparation:

Glycofurol and glucose are dissolved in water for injections (Wfi); human serum albumin is added; active ingredient is dissolved with heating; made up to specified volume with Wfi; transferred into ampoules under nitrogen gas.

Example VIIInjectable solution containing 100 mg of active substance per 20 ml

## Composition:

active substance	100 mg
monopotassium dihydrogen phosphate = $\text{KH}_2\text{PO}_4$	12 mg
disodium hydrogen phosphate = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
sodium chloride	180 mg
human serum albumin	50 mg
Polysorbate 80	20 mg
water for injections ad	10 ml

Preparation:

Polysorbate 80, sodium chloride, monopotassium dihydrogen phosphate and disodium hydrogen phosphate are dissolved in water for injections (WfI); human serum albumin is added; active ingredient is dissolved with heating; made up to specified volume with WfI; transferred into ampoules.

Example VIIILyophilisate containing 10 mg of active substanceComposition:

Active substance	10 mg
Mannitol	300 mg
human serum albumin	20 mg
water for injections ad	2 ml

Preparation:

Mannitol is dissolved in water for injections (WfI); human serum albumin is added; active ingredient is dissolved with heating; made up to specified volume with WfI; transferred into vials; freeze-dried.

Solvent for lyophilisate:

Polysorbate 80 = Tween 80	20 mg
mannitol	200 mg
water for injections ad	10 ml

Preparation:

Polysorbate 80 and mannitol are dissolved in water for injections (WfI); transferred into ampoules.

Example IXTablets containing 20 mg of active substanceComposition:

active substance	20 mg
lactose	120 mg
maize starch	40 mg
magnesium stearate	2 mg
Povidone K 25	18 mg

Preparation:

Active substance, lactose and maize starch are homogeneously mixed; granulated with an aqueous solution of Povidone; mixed with magnesium stearate; compressed in a tablet press; weight of tablet 200 mg.

Example XCapsules containing 20 mg active substanceComposition:

active substance	20 mg
maize starch	80 mg
highly dispersed silica	5 mg
magnesium stearate	2.5 mg

Preparation:

Active substance, maize starch and silica are homogeneously mixed; mixed with magnesium stearate; the mixture is packed into size 3 hard gelatine capsules in a capsule filling machine.

Example XISuppositories containing 50 mg of active substanceComposition:

active substance	50 mg
hard fat (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Preparation:

Hard fat is melted at about 38°C; ground active substance is homogeneously dispersed in the molten hard fat; after cooling to about 35°C it is poured into chilled moulds.

Example XIIInjectable solution containing 10 mg of active substance per 1 mlComposition:

active substance	10 mg
mannitol	50 mg
human serum albumin	10 mg
water for injections ad	1 ml

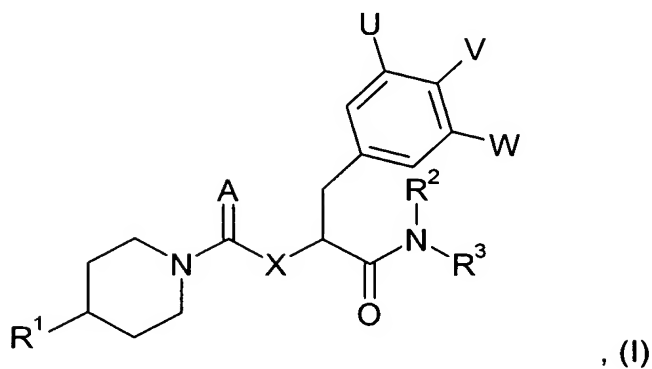
Preparation:

Mannitol is dissolved in water for injections (WfI); human serum albumin is added; active ingredient is dissolved with heating; made up to specified volume with WfI; transferred into ampoules under nitrogen gas.



### Abstract

The present invention relates to CGRP antagonists of general formula



wherein A, X, Y, Z and R<sup>1</sup> to R<sup>3</sup> are defined as in claim 1,

the tautomers, diastereomers, enantiomers, hydrates, mixtures thereof and the salts thereof as well as the hydrates of the salts, particularly the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids, pharmaceutical compositions containing these compounds, the use thereof and processes for preparing them.